NOTICE SUR LES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. LE D[R] A. GILBERT



PARTIE THÉRAPEUTIQUE

PARIS
MASSON ET C[ie], ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
1901

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

TITRES SCIENTIFIQUES ET FONCTIONS

Externe des Hôpitaux (1878).
Interne provisoire des Hôpitaux (le premier) (1879).
Interne titulaire des Hôpitaux (le second) (1880).
2[e] prix (accessit) au concours des internes de 1[re] et 2[e] années (1883).
1[er] prix (médaille d'or) au concours des internes de 3[e] et 4[e] années (1885).
Lauréat (3 fois) de l'Assistance publique.
Médecin du bureau central des Hôpitaux (1888).
Médecin de l'hôpital Tenon (1893).
Médecin de l'hôpital Broussais (1894).

Docteur en médecine (1886).
Lauréat de la Faculté de médecine. (Médaille de bronze de thèse) (1886).
Agrégé de la Faculté, spécialisé en thérapeutique (1889).
Chef du laboratoire de thérapeutique à la Faculté depuis 1890.
Chargé de cours de clinique annexe par la Faculté depuis 1895.

Membre de la Société anatomique.
Membre de la Société clinique.
Membre de la Société médicale des Hôpitaux.
Membre honoraire de la Société de Biologie.
Membre de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie.
Membre de la Société de Thérapeutique de Paris.
Membre honoraire de la Société thérapeutique de Moscou.
Lauréat (prix Oulmont) de l'Académie de médecine.

Membre du Comité de rédaction des *Archives de Thérapeutique*.
Membre du Comité d'organisation des voyages d'études aux Eaux minérales.

Secrétaire général de la Section de Thérapeutique au Congrès international de 1900.
Secrétaire de la Commission du supplément du Codex (1894).
Secrétaire de la Commission de la prochaine édition du Codex depuis 1897.

Conférences de clinique et thérapeutique à l'hôpital Tenon (1895).
Conférences de clinique et thérapeutique à l'hôpital Broussais depuis 1894.
Conférences annuelles de thérapeutique à la Faculté (1889-1898).

Il ne saurait entrer dans notre intention de donner ici un aperçu des *Conférences annuelles* que nous avons faites à la Faculté pendant les semestres d'été de 1889 à 1898.

Tout au plus, pouvons-nous en indiquer le plan général et l'idée directrice.

Nous avons divisé la matière de notre enseignement en trois parties : 1° *les agents thérapeutiques*; 2° *les médications*; 3° *les traitements*, et, chaque année, nous avons fait de l'une ou l'autre de ces parties le sujet de nos Conférences.

Comme chacune d'elles forme un tout complet, embrassant la thérapeutique entière sous l'une de ses faces, les auditeurs d'une unique année possédaient ainsi des notions étendues et à la rigueur suffisantes.

Entre les trois années qu'occupait le cours entier, celle consacrée aux *agents thérapeutiques* était, on le conçoit, la plus chargée.

Nous divisions ceux-ci en trois catégories : 1° *psychiques*; 2° *physiques*; 3° *chimiques*. Ces derniers étaient disposés dans un ordre purement chimique. Après avoir étudié les médicaments que la thérapeutique emprunte à la chimie inorganique, nous envisagions ceux qu'elle doit à la chimie organique allant du simple au composé; nous terminions par les *eaux minérales*, les *aliments* et les *régimes*.

Quand nous aurons ajouté que, chaque année, nous réservions quelques conférences à l'exposé des diverses règles que l'on a codifiées sous la rubrique d'*art de formuler*, nous aurons donné une idée de la façon selon laquelle nous avons compris et rempli nos fonctions d'agrégé de thérapeutique.

Nous nous sommes toujours proposé, avant tout, d'ailleurs, de faire un enseignement élémentaire et pratique, sobre en théories, riche en faits et en formules choisies, complété par la présentation des instruments et des médicaments, ainsi que par la réalisation des expériences les plus typiques et les plus saisissantes.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

TABLE DES MATIÈRES

ANALYSE DES TRAVAUX

Nous avons introduit en thérapeutique un certain nombre de médicaments, parmi lesquels nous citerons le *benzonaphtol*, le *gaiacol synthétique*, le *phosphate de gaiacol*, l'*antipyrine*, la *peptone iodée*, le *cacodylate de fer*, l'*extrait gastrique*, l'*extrait intestinal*, l'*extrait hépatique*; nous avons repris et complété sur certains points l'étude d'autres remèdes, tels que la *lécithine*, le *sulfonal*, l'*extrait pancréatique*, l'*extrait ovarien*, l'*extrait médullaire*; nous nous sommes efforcés, d'obtenir la réalisation de *sérums antituberculeux* et *antisyphilitique*; nous avons imaginé la pratique du *massage direct du foie*; enfin nous avons poursuivi de longues recherches sur l'*action de divers agents sur le chimisme gastrique* et sur l'*asepsie intestinale*, et nous avons contribué à modifier le *traitement de diverses maladies*. Tel est le bilan de nos travaux originaux en thérapeutique expérimentale et appliquée.

Nous en donnerons un bref aperçu, en laissant de côté les ouvrages et les articles purement didactiques qui échappent à l'analyse, dont on trouvera l'indication à la nomenclature de nos titres. Nous ne pouvons pas, cependant, ne pas signaler ici les plus importants parmi ceux-ci : l'article *Thérapeutique générale* que nous avons écrit avec M. Boinet pour le *Traité de pathologie générale* du professeur Bouchard, qu'il doit clore; le *Formulaire de thérapeutique et pharmacologie* dont la rédaction nous a été confiée, ainsi qu'à M. Yvon, à la mort de Dujardin-Beaumetz; le *Rapport sur l'état actuel de l'opothérapie* que nous avons présenté au Congrès de Montpellier et la *Plaquette* sur le même sujet que nous avons publiée avec M. Carnot; le *Rapport sur le Traitement de la lithiase biliaire* que nous avons écrit avec M. Fournier pour le dernier Congrès international de médecine; enfin le *Traité de médecine et de thérapeutique* en 10 volumes, à la Direction duquel notre maître le professeur Brouardel a bien voulu nous associer.

BENZONAPHTOL.

(Nos 64, 160 et *Thèse de Lemoult*[1].)

Préparé pour la première fois en 1869 par Maikopar, le benzonaphtol ou benzoate de naphtol β était resté dans l'oubli, lorsqu'en 1891, MM. Yvon et Berlioz en reprirent la préparation et indiquèrent le moyen d'en obtenir la purification.

Nous pûmes alors étudier ce corps dans ses propriétés biologiques et sa toxicité, dans son action sur le chimisme gastrique, la toxicité urinaire et le microbisme intestinal, enfin dans ses effets thérapeutiques chez l'homme.

Nos conclusions[2] furent que le benzonaphtol, très peu soluble, très peu toxique, non irritant, à l'entrée, pour l'estomac, à la sortie, pour les reins, d'une action très sûre, devait remplacer les autres antiseptiques intestinaux. Elles furent corroborées de divers côtés et tant à l'étranger qu'en France, le benzonaphtol prit en thérapeutique la large place qu'il a conservée depuis.

Mais résumons nos recherches.

Le benzonaphtol se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline blanchâtre, sans saveur et sans odeur, entrant en fusion à 110 degrés. Sa solubilité dans l'eau est presque nulle, dans l'alcool plus accusée, dans le chloroforme considérable : 100 grammes du premier de ces liquides n'en dissolvent en effet qu'un centigramme à 22 degrés; 100 grammes du second, 388 milligrammes à 22 degrés; 100 grammes du troisième, 29 gr. 292 à 15 degrés.

Introduit dans le tube digestif, le benzonaphtol traverse l'estomac sans subir aucune modification et se décompose dans l'intestin en naphtol β et acide benzoïque. Le naphtol β est en grande partie rejeté dans les fèces et en petite proportion absorbé puis éliminé par les reins. Quant à l'acide benzoïque, rapidement absorbé, il se transforme partiellement dans l'organisme en acide hypurique et s'élimine par les reins sous ces deux formes après s'être combiné aux bases alcalines.

Administré chez l'homme à la dose de 50 centigrammes, le benzonaphtol n'est suivi d'aucun trouble digestif subjectivement appréciable ni d'aucune modification des grandes fonctions, même quand la dose est répétée six à dix fois par jour, pendant une ou plusieurs semaines. Tout au plus observe-t-on une certaine augmentation de la diurèse.

Des doses similaires sont également sans effet sur l'appétit, sur l'entrain, sur le poids des animaux.

Elles ne parcourent cependant pas le canal digestif indifférentes et notamment elles exercent sur ses parois et sur son contenu une certaine action.

Celle-ci se limite plus étroitement que celle du naphtol β, ce qu'expliquent aisément les propriétés du benzonaphtol et le siège de sa décomposition.

1. Lemoult, *Contribution à l'étude du benzonaphtol*. Thèse Doct., Paris, 1892.
2. Nos premières conclusions sont relatées dans le travail de MM. Yvon et Berlioz, de 1891.

Le naphtol β n'est pas un puissant antiseptique en raison de sa faible solubilité; toutefois, un bouillon, même très nutritif, qui en est saturé, ne permet pas la culture du bacille d'Escherich : aussi peut-on admettre, qu'après ingestion, il réalise, dans une certaine mesure, l'antisepsie de la totalité du tube gastro-intestinal.

A peu près complètement insoluble dans l'eau, le benzonaphtol permet sans difficulté la pousse du bacille d'Escherich dans un bouillon ordinaire. Également insoluble dans le suc gastrique, il ne saurait, par suite, empêcher la vie et la multiplication des microbes dans l'estomac, mais ne commence à exercer son action antiseptique que dans l'intestin après son dédoublement.

En d'autres termes, le naphtol β est un *antiseptique gastro-intestinal* et le benzonaphtol un *antiseptique intestinal.*

Par la *numération des microbes des fèces* et par la *détermination de la toxicité des urines*, nous avons pu nous assurer de la réalité de cette action antiseptique du benzonaphtol sur l'intestin. Chez un individu normal, effectivement, d'une part, nous avons reconnu que l'ingestion du benzonaphtol était suivie d'une réduction du chiffre des microbes des fèces, dans la proportion de 55 pour 100 et d'autre part, chez deux sujets normaux également, nous avons constaté qu'elle amenait une diminution assez marquée, au moins dans un cas, de la toxicité urinaire.

Si le naphtol β exerce sur le tube digestif une action antimicrobienne plus étendue que le benzonaphtol, à cette supériorité, une certaine infériorité est inhérente.

En effet, le naphtol β n'est pas sans action sur le travail chimique de l'estomac : il l'excite et l'accélère et doit de même exciter et accélérer les processus chimiques intestinaux.

Le benzonaphtol modifie vraisemblablement, comme le naphtol β, la chimie intestinale après sa décomposition. Mais il laisse, comme le bétol d'ailleurs, au chimisme stomacal sa formule physiologique.

Sur un chien à qui nous avons pratiqué une fistule gastrique, nous avons poursuivi des expériences qui ne nous laissent aucun doute à cet égard. Dans l'estomac de cet animal nous avons introduit 200 grammes de viande de bœuf et 200 grammes d'eau contenant en suspension 6 centigrammes de benzonaphtol. Le suc stomacal a été extrait successivement au bout d'un quart d'heure, au bout d'une demi-heure et au bout d'une heure. Les mêmes recherches ont été faites, dans les mêmes conditions, avec de l'eau simple. Les chiffres obtenus ont été à peu près identiques.

Lorsque, chez l'animal, le cobaye, par exemple, on dépasse sensiblement les doses utilisées chez l'homme en thérapeutique, pour atteindre celles de 15 à 20 centigrammes par kilogramme, on provoque une diurèse rapide et abondante due à l'acide benzoïque. Aux doses de 2 à 5 grammes par kilogramme, on observe avec une diurèse plus marquée et durable une notable diminution de poids et souvent une élévation de température qui a été, une fois, de plus d'un degré. . . . .

A des doses encore plus fortes, les effets sont très variables selon les animaux ; un cobaye pesant 425 grammes ayant reçu 2 gr. 55, soit 6 grammes par kilogramme, succomba au bout de quarante-huit heures, après avoir offert les symptômes suivants : diminution considérable de la température, qui tomba à 28 degrés une heure avant la mort; asthénie extrême, puis état semi-comateux; ralentissement respiratoire (19 mouvements par minute); affaiblissement des battements du cœur; diminution de la sensibilité; perte de 125 grammes de poids. Un autre cobaye pesant 670 grammes résista à la dose de 6 gr. 70, soit 10 grammes par kilogramme, après avoir perdu 225 grammes de son poids.

Si l'on donne des doses successives, les effets sont également variables; c'est ainsi que de deux cobayes ayant reçu six jours de suite, l'un 3 grammes et l'autre 8 grammes par kilogramme, le premier, pesant 650 grammes, en perdit 235 et succomba le septième jour; le second, du poids de 590 grammes, en perdit 195 le quatrième jour et malgré la continuation de la dose de 8 grammes, loin de diminuer encore de poids, gagna 35 grammes le sixième jour, résista et récupéra son poids primitif rapidement après la suppression du benzonaphtol.

L'*emploi thérapeutique* du benzonaphtol est exclusivement indiqué dans les conditions pathologiques qui réclament l'*antisepsie intestinale*.

L'*antisepsie gastrique* n'est point de son domaine et relève du lavage stomacal. Il en est de même de l'*antisepsie gastro-intestinale* qui demeure justiciable du naphtol β, à moins que l'on ne se propose de la réaliser par l'action combinée des antiseptiques intestinaux et gastriques.

Les malades que nous avons traités par le benzonaphtol étaient atteints, les uns d'entérite simple ou d'entérite tuberculeuse, les autres d'obstruction des voies biliaires ou d'une lésion grave des cellules hépatiques, les derniers de néphrite et d'urémie.

Dans les affections microbiennes de l'intestin, l'antisepsie intestinale est indiquée par la nature même et le siège des processus morbides; dans les obstructions biliaires, elle est imposée par la menace de l'ascension des organismes intestinaux, notamment du bacille d'Escherich; dans les altérations cellulaires du foie et dans les néphrites, par l'imminence des accidents de l'insuffisance hépatique ou rénale, auxquels le médecin peut opposer, outre les substances qui ralentissent les pullulations microbiennes et l'élaboration connexe des produits toxiques, le régime lacté qui réduit au minimum l'apport alimentaire des poisons.

Dans tous les cas, le benzonaphtol doit être *prescrit* à la dose quotidienne de 3 à 5 grammes et pris par cachets de 50 centigrammes régulièrement administrés depuis le réveil jusqu'au sommeil, selon la règle tracée par le professeur Bouchard pour l'emploi des antiseptiques du tube digestif.

Les résultats que nous avons obtenus ont été relatés, en partie, dans la thèse de notre ami Lemoult.

Dans l'entérite tuberculeuse, même associé au régime lacté, le benzonaphtol a presque constamment échoué. C'est ainsi que dans les 5 cas rapportés par Lemoult, aucune guérison n'est enregistrée et qu'il n'y eut qu'une seule amélioration.

Au contraire dans les entérites simples, le benzonaphtol a donné des succès remarquables : il en a été ainsi surtout dans les entérites aiguës, mais il en peut être de même dans les chroniques. L'action médicamenteuse est telle que les malades peuvent guérir tout en continuant à suivre un régime alimentaire ordinaire, c'est-à-dire sans l'adjonction du régime lacté dont les effets curatifs dans les diarrhées sont également remarquables.

Il est probable que c'est à l'action microbicide du benzonaphtol, prouvée par les numérations auxquelles nous avons fait allusion ci-dessus, qu'il faut attribuer l'action curative incontestable de ce médicament.

Dans les affections hépatiques et rénales, l'action favorable du benzonaphtol est moins facile à constater. Toutefois, dans nombre de cas, elle nous a paru non douteuse et nous avons relaté une observation d'hépatite parenchymateuse tuberculeuse dans laquelle existaient les divers signes de l'insuffisance hépatique, notamment l'hypertoxicité urinaire et où l'administration du benzonaphtol fut suivie d'effets cliniques favorables, en même temps que la toxicité des urines s'abaissait et revenait au voisinage de l'état normal.

GAIACOL SYNTHÉTIQUE.

(Nos 74, 78 et *Thèse de Byl*[1].)

Avant la préparation synthétique du gaïacol, on n'employait pour les expériences de laboratoire et pour le traitement des malades que *le gaïacol liquide* retiré de la créosote, sorte de créosote lui-même, produit impur, mélange de crésylols, de gaïacol et de créosol, où domine l'un ou l'autre de ces trois composants et où le gaïacol ne figure que dans la proportion de 10 à 50 pour 100.

Grâce à l'amitié de M. Choay nous pûmes, dès qu'avec M. Béhal il eut réalisé, en partant de la pyrocatéchine, la production d'un gaïacol pur, cristallisé, étudier ce corps en comparant nos résultats expérimentaux et cliniques à ceux qu'avait donné d'autre part et que donnait entre nos mains le gaïacol impur.

Le gaïacol chimiquement pur se présente sous la forme de cristaux rhomboédriques, blancs, durs, fusibles à 28°,5, bouillant à 205 degrés, d'une densité de 1,143 à 15 degrés. Il est à peu près insoluble dans l'eau ; soluble dans l'alcool, l'huile, la glycérine anhydre. Il possède une saveur d'abord légèrement sucrée, puis piquante et brûlante ; son contact un peu prolongé poisse les doigts dont la chaleur le fait fondre.

Nous avons choisi le cobaye comme sujet d'études en vue de déterminer la *toxicité*

1. Byl, *Études sur les badigeonnages de gaïacol synthétique*. Thèse Doct., Paris, 1895.

du gaïacol et ses *effets biologiques*. Nous avons eu recours à la voie digestive et à la voie sous-cutanée. Introduit dans le tube digestif, le gaïacol avait subi préalablement un mélange suffisant pour atténuer sa causticité. Pour les injections sous-cutanées, il avait été dissous, tantôt dans la glycérine pure et tantôt dans l'huile d'olives, dans la proportion de 0 gr. 10 à 0 gr. 12 par centimètre cube.

En nous fondant sur près de cent expériences, nous avons reconnu que la dose de gaïacol nécessaire pour tuer un kilogramme de cobaye en injection sous-cutanée est comprise entre 0 gr. 85 et 0 gr. 90. Pour amener un semblable résultat par l'introduction du gaïacol dans les voies digestives, il faut en porter la dose au delà de 1 gr. 50.

Les animaux intoxiqués par l'une ou l'autre voie, après une courte période d'agitation, s'affaiblissent, se traînent difficilement et ne tardent pas à tomber sur le côté, en proie à de violentes trépidations des pattes ; leur sensibilité s'émousse, leurs pupilles se contractent.

Leur cœur bat avec plus de lenteur et leur température s'abaisse progressivement. Leur respiration devient plus rare, plus ample, l'inspiration étant brusque et l'expiration prolongée.

On peut constater chez eux une augmentation des principales sécrétions, notamment de la lacrymale, de la bronchique, de la salivaire, de l'urinaire et parfois de l'intestinale.

Le flux lacrymal est particulièrement accentué : les animaux versent d'abord des larmes abondantes et limpides, puis leurs yeux se recouvrent d'un liquide purulent.

La mort survient dans un coma profond, accompagné d'une hypothermie telle que le thermomètre descend au voisinage de 20 degrés. Le cœur s'arrête en diastole, après le diaphragme.

A l'autopsie se montrent congestionnés les organes thoraciques et abdominaux : les poumons sont plus spécialement frappés. Les vaisseaux de l'encéphale sont légèrement injectés.

A des doses sub-toxiques, les phénomènes qui se déroulent sont superposables à ceux que nous venons de décrire sommairement.

A celles de 0 gr. 40 à 0 gr. 45 par kilogramme, en injection sous-cutanée, ils sont encore très manifestes et consistent en affaiblissement musculaire, trépidations des membres, ralentissement du cœur, abaissement de température de 1 ou 2 degrés, ralentissement et augmentation d'amplitude de la respiration, augmentation inconstante des sécrétions.

Ces doses peuvent sans inconvénient être administrées à plusieurs reprises au même animal ; mais la tolérance à leur égard a plus de tendance à décroître qu'à s'affermir.

Le *gaïacol liquide*, étant d'une composition chimique variable, doit présenter une *toxicité* et produire des *effets biologiques* également variables. A propos des recher-

ches que nous avons poursuivies sur le gaïacol cristallisé, nous en avons, par comparaison, entrepris quelques-unes sur un échantillon de gaïacol liquide. Ce produit, d'origine allemande, contenait 46 pour 100 de gaïacol, 3,6 pour 100 de crésylols, 50,3 pour 100 de créosol et homocréosol. Sa *toxicité* était inférieure à celle du gaïacol pur. Notamment, en injections hypodermiques, il n'amenait la mort des cobayes qu'à la dose de 1 gr. 05 à 1 gr. 10 par kilogramme, c'est-à-dire que sa toxicité était les quatre cinquièmes de celle du gaïacol cristallisé. Il y a donc lieu de supposer que le créosol est doué d'une toxicité inférieure à celle du gaïacol, mais, de ces expériences il n'y a aucun argument à tirer en faveur du gaïacol liquide, car si ce produit offrait, dans les conditions où nous nous sommes placés, une toxicité inférieure d'un cinquième à celle du gaïacol pur, il était deux fois moins riche que lui en principe supposé actif.

Les *effets biologiques* du gaïacol liquide que nous avons eu entre les mains se sont montrés d'ailleurs peu différents de ceux du gaïacol cristallisé. Certaines manifestations symptomatiques, seulement, nous ont paru moins accusées, à pouvoir toxique égal : telles l'hypothermie, l'augmentation des sécrétions et l'état spasmodique. Ajoutons que le gaïacol liquide agit plus lentement que le cristallisé.

Dans la *thérapeutique* de la tuberculose pulmonaire, le gaïacol synthétique nous a donné d'excellents résultats, très comparables d'ailleurs à ceux que le professeur Bouchard a obtenus de la créosote. Le gaïacol semble donc bien l'agent actif de la créosote et du gaïacol liquide.

Non inférieur à la créosote dans son action thérapeutique, le gaïacol possède sur elle deux avantages : 1° c'est un produit toujours identique à lui-même, alors que malgré les recommandations du Codex, la créosote varie à l'infini dans sa composition et souvent se montre pauvre en gaïacol; 2° c'est un produit dénué de toute causticité, beaucoup mieux toléré que la créosote par les voies gastrique et rectale, n'exposant pas comme la créosote à la gastrite médicamenteuse.

Nous *prescrivons* communément le gaïacol à la dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 60 par jour; la dose peut être portée à 0 gr. 80 et même 1 gramme; mais il n'y a généralement pas d'avantage à aller au delà de 0 gr. 60.

On peut l'administrer par les voies buccale, rectale, cutanée, sous-cutanée.

Par la voie buccale nous l'ordonnons en pilules, ou mieux dissoute dans un vin liquoreux (par exemple : gaïacol *cristallisé* 2 gr. 50, vin de grenache 250 grammes) et nous conseillons de la prendre à la fin des repas; par la voie rectale nous la formulons en lavements et en suppositoires; par la voie cutanée à l'état pur, dissoute par la chaleur, appliquée au moyen d'un pinceau; par la voie hypodermique en solution huileuse. Nous donnons la préférence au vin gaïacolé, aux suppositoires gaïacolés et aux badigeonnages gaïacolés.

Badigeonnages de gaïacol synthétique et de créosol.

Il est un point de l'histoire thérapeutique du gaïacol que nous avons étudié d'une façon particulière, c'est celui qui est relatif à l'*action antipyrétique de cette substance appliquée en badigeonnages*.

Divers médecins étrangers et français avaient vanté les résultats de cette méthode.

Nous l'avons appliquée à des pneumoniques et à des typhiques fébricitants sans grand effet. Chez des tuberculeux, par contre, nous avons relevé une action marquée, complexe, curieuse.

Après liquéfaction par la chaleur (il fond à 28 degrés), le gaïacol synthétique était étendu, avec un pinceau, sur la poitrine ou la cuisse et recouvert de taffetas gommé.

Le *gaïacol liquide*, qui est moins toxique que le *cristallisé*, ainsi que nous l'avons indiqué ci-dessus, ayant, entre les mains de plusieurs observateurs, occasionné, à la dose de 2 grammes, le collapsus hypothermique et même la mort, nous n'avons pas étendu sur la peau de nos malades plus de 1 gr. 50 du médicament. Le badigeonnage a été fait le matin à 9 heures et la température rectale a été prise, à partir de ce moment, d'heure en heure, jusqu'à 8 heures du soir. Préalablement, le type fébrile des malades ainsi traités avait été fixé par la prise de la température d'heure en heure pendant plusieurs jours de 8 heures du matin à 8 heures du soir.

De nos observations, il découle que le gaïacol ainsi employé abaisse presque toujours, mais non constamment, la température.

L'abaissement, manifeste déjà une heure après le badigeonnage, atteint, le plus souvent, son maximum trois heures après celui-ci.

A ce moment la dose de gaïacol étant de 1 gr. 5, l'abaissement obtenu est de 1 degré à 1 degré 1/2. Ultérieurement, la température se relève, quelquefois brusquement, le plus souvent progressivement et l'on peut noter l'existence d'un grand frisson. Dans la majorité des cas, entre la cinquième et la septième heure, quelquefois plus tôt ou plus tard, la température a repris son taux habituel.

Le relèvement thermique peut se montrer d'ailleurs excessif et il n'est pas rare de voir la température s'élever puis se maintenir pendant plusieurs heures à un demi-degré ou 1 degré au-dessus des limites ordinaires. En regard des cas dans lesquels les badigeonnages de gaïacol produisent des effets antipyrétiques, il y a donc lieu de placer, non seulement ceux dans lesquels ils échouent, mais encore ceux dans lesquels, à l'action dépressive sur la température, succède une *hyperthermie réactionnelle* qui ne laisse aucun bénéfice aux malades.

Les effets du *gaïacol liquide* sont peu différents de ceux du cristallisé. Du moins

l'échantillon que nous avons utilisé nous a-t-il fourni des résultats voisins de ceux que nous venons de relater. Il nous a semblé seulement qu'il amenait un abaissement thermique un peu moindre et qu'il permettait une hyperthermie réactionnelle plus fréquente et plus accusée. Comme le gaïacol impur que nous avons employé ne contenait que 46 pour 100 de gaïacol et pour le reste était composé de créosol dans la proportion de 50,3 pour 100 et de crésylols dans la proportion de 3,6 pour 100, nous avons été amenés à penser que ses vertus antithermiques ne découlaient pas uniquement de l'action de l'un de ses composants.

Le *créosol* effectivement, employé en badigeonnage, se montre antipyrétique à la façon du gaïacol.

L'abaissement thermique suit rapidement le badigeonnage et s'accentue pendant trois heures environ; puis la température se relève pour atteindre ou dépasser son niveau pathologique habituel.

Nous avons obtenu ces résultats par l'emploi d'un *créosol impur*, contenant 2 pour 100 de gaïacol et par l'emploi du *créosol synthétique* de MM. Béhal et Choay. Ce corps étant moins toxique que le gaïacol, ainsi que l'avons constaté, nous en avons le plus souvent appliqué sur la peau non pas 1 gr. 50, mais 2 grammes, sans inconvénient.

Nos observations et nos courbes ont été rassemblées dans la thèse de M. Byl et nos conclusions ont été sans doute adoptées, car les badigeonnages de gaïacol ont disparu, en tant que visant l'antipyrèse, de la scène thérapeutique.

PHOSPHATE DE GAÏACOL.

(N° 124 et *Thèse de Genévrier*[1].)

Le phosphate de gaïacol, préparé par MM. Béhal et Choay, est un corps cristallisé, nettement défini, incolore, inodore, insipide ou d'une saveur très légèrement sucrée. Soluble dans l'alcool fort, il est insoluble dans l'eau, la glycérine et les huiles ; il est fusible à 97 degrés. Sa teneur en gaïacol est de 89,4 pour 100.

Introduit dans le tube digestif de l'homme ou des animaux, le phosphate de gaïacol traverse l'estomac sans modification et se dédouble en ses composants dans l'intestin. Il est alors absorbé, puis éliminé principalement par la voie urinaire.

Sa *toxicité* est inférieure à celle du gaïacol.

Nous avons montré que ce dernier corps, administré au cobaye par la voie stoma-

1. Genévrier, *Le phosphate de gaïacol*. Thèse Doct., Paris, 1897.

cale, est capable de le tuer à la dose de 1 gr. 50 par kilogramme. Il faut arriver à la dose de 2 gr. 40 de phosphate de gaïacol pour déterminer les mêmes effets, encore ceux-ci ne sont-ils pas constants et peut-on voir des animaux résister à des doses supérieures à celles de 3 gr. 50 ou même de 3 gr. 75.

Ces faits s'expliquent si l'on suppose que le gaïacol subit une résorption plus rapide, plus massive et aussi plus compléte que son composé phosphatique.

Les symptômes de l'intoxicatien causée par le phosphate de gaïacol sont d'ailleurs superposables à ceux de l'intoxication par le gaïacol et s'accompagnent d'un abaissement de température qui peut aller jusqu'à 28 degrés.

Chez l'homme, nous avons eu recours au phosphate de gaïacol dans la tuberculose pulmonaire et dans la bronchite chronique. Les résultats très satisfaisants que nous avons obtenus, très comparables d'ailleurs à ceux que le gaïacol synthétique nous avait donnés, ont été relatés en détail dans la thèse de M. Genévrier.

Sur les voies digestives d'autre part, l'action nocive s'est montrée absolument nulle.

La voie d'élection pour l'*administration* du médicament est la buccale. Nous le prescrivons d'ordinaire en cachets et aux mêmes doses que le gaïacol pur. Chez les enfants on peut l'ordonner en paquets qui seront délayés dans un liquide, dans du lait, par exemple.

Mais on peut aussi le formuler en suppositoires, car, comme nous l'avons reconnu avec M. Genévrier, par l'examen des urines, il s'absorbe aussi bien par cette voie que par l'autre.

Dans deux cas, chez des malades dont l'urine était normale, nous avons étudié, avec l'aide de M. Choay, l'*élimination* du gaïacol par la voie rénale. Ces deux malades prenaient du phosphate de gaïacol depuis une semaine, à la dose de 0 gr. 50, c'est-à-dire environ 0 gr. 45 de gaïacol par jour, au moment où le dosage du gaïacol a été commencé par la méthode de Saillet. Chez l'un, le dosage a été continué pendant quinze jours ; chez l'autre, il n'a été pratiqué que pendant quatre jours. Le premier a éliminé par l'urine une quantité quotidienne de gaïacol qui a oscillé entre 0 gr. 12 et 0 gr. 54 : le second, une quantité qui a varié de 0 gr. 10 à 0 gr. 56. En moyenne, la quantité de gaïacol éliminée, par rapport à la quantité ingérée, a été, dans un cas, de 72 pour 100, dans l'autre de 75 pour 100.

M. Genévrier qui, dans notre service, a repris cette question de l'élimination du phosphate de gaïacol a trouvé des chiffres de 40, 69, 70, 80 pour 100, en moyenne de 60 pour 100.

Lorsque le gaïacol n'est pas employé en combinaison, son élimination est plus considérable, d'après nos recherches, puisqu'elle va de 82 à 85 pour 100 et cette constatation est en accord avec les raisons que nous avons invoquées pour expliquer la supériorité toxique du gaïacol sur le phosphate de gaïacol.

Comparé aux autres composés du gaïacol, le phosphate offre l'avantage d'être plus riche en gaïacol. Seuls font exception le carbonate et le phosphite, dont la teneur en gaïacol est, pour le premier, de 89,8 pour 100 et pour le second, de 92,25 pour 100.

Le phosphate et le phosphite, d'autre part, offrent cet avantage sur le composé le plus usité du gaïacol, le carbonate, de mettre en liberté un radical phosphoré utile, au lieu et place d'acide carbonique indifférent.

Comparé encore au gaïacol, le phosphate, moins rapidement et moins complètement absorbé, sans doute, présente également d'autres infériorités dues à son point de fusion et à son insolubilité dans l'huile, qui rendent son emploi impossible en badigeonnages cutanés, en injections interstitielles, en suppositoires et en lavements, mais son absence de goût et d'odeur, son insolubilité et son inaction sur l'estomac, sa faible toxicité, lui assurent certains avantages et par suite, lui méritent une place en thérapeutique.

ANILIPYRINE.

(N[os] 136, 243.)

Avec M. Yvon, nous avons donné le nom d'*Anilipyrines* aux corps que l'on obtient en soumettant à l'action des dissolvants usuels ou à l'action de la chaleur un mélange de 1 ou 2 équivalents d'antipyrine avec 1 équivalent d'acétanilide.

Les conclusions de nombreuses expériences ne sont pas assez nettes pour nous permettre de dire si les corps obtenus sont des combinaisons définies et nous n'avons pu régulariser le mode de préparation de manière à les obtenir nettement cristallisés.

L'étude analytique de ces corps présente de grandes difficultés parce que, d'un côté, ils se dissocient très facilement et que, de l'autre, les différences de propriétés et de composition centésimale avec les deux éléments constituants sont peu éloignés. Nous avons dû nous borner à préparer les anilipyrines en mettant en présence l'antipyrine et l'acétanilide en proportions mono ou bi-équivalentes et à étudier ensuite les caractères physiques des corps obtenus dans ces conditions. Le procédé de choix consiste à préparer les anilipyrines par fusion.

On réduit en poudre et on mélange avec 1 ou 2 équivalents d'antipyrine ; on place ce mélange dans une capsule et on chauffe lentement jusqu'à liquéfaction ; puis on modère la chaleur de manière à maintenir la masse liquide pendant un certain temps et on laisse cristalliser par refroidissement. L'*anilipyrine-α* renferme des équivalents égaux de chaque composant, l'*anilipyrine-β*, 2 équivalents d'antipyrine pour 1 d'acétanilide.

Les deux corps ont été différenciés par leurs points de fusion et leur solubilité dans les dissolvants usuels.

10 grammes des véhicules suivants dissolvent, à 15 degrés :

	ANTIPYRINE	ACÉTANILIDE	ANILIPYRINE-α	ANILIPYRINE-β
Eau	16g	0g 05	24g	45g
Alcool à 95 degrés	11	2 50	25	25
Éther	0 20	0 50	2 22	1 25
Chloroforme	6 60	1 25	15	15
Points de fusion	115°	114°	75°	105°

Nous avons étudié l'*action biologique* de l'anilipyrine-β comparativement à celle de l'acétanilide et de l'antipyrine.

Nous avons reconnu que ce corps, administré par la voie stomacale, est *toxique* pour 1 kilogramme de cobaye à la dose de 1 gr. 80 L'antipyrine est un peu moins toxique et l'acétanilide un peu plus; toutefois, le point de toxicité de ces trois substances est très rapproché.

Les animaux intoxiqués par l'anilipyrine succombent au milieu de convulsions tétaniformes, comme dans l'empoisonnement par l'antipyrine, avec un abaissement thermique de 6 à 8 degrés.

A faible dose, l'anilipyrine ne produit aucune modification appréciable des grandes fonctions.

Il faut arriver à 1 cinquième de la dose toxique pour constater une légère action sur la température.

Au quart de la dose toxique, cette action antithermique est très dessinée. Elle atteint son apogée au bout de 45 minutes à 1 heure 15 et se traduit par un abaissement de température de 1 degré à 1°,5. L'antipyrine a une moindre action. Au contraire, celle de l'acétanilide, plus lente à se manifester, est à la fois plus marquée et plus prolongée; sous son influence, l'hypothermie atteint de 1°,5 à 2°,5; l'on ne saurait donc souscrire à cette opinion exprimée par Nothnagel et Rossbach, que l'acétanilide n'exerce aucune influence sur la température physiologique.

La température des fébricitants et particulièrement celle des tuberculeux est modifiée par l'anilipyrine d'une façon beaucoup plus notable que celle des animaux sains.

Cela était à prévoir, de même que l'on pouvait être assuré qu'aux propriétés antipyrétiques de l'anilipyrine seraient liées des propriétés analgésiques.

Ainsi que ses composants, l'anilipyrine se trouve par suite indiquée dans la grippe et le rhumatisme articulaire aigu, dans la migraine, les névralgies, etc.

On la *prescrira* de préférence en cachets de 0,25 à 0,50, mais on pourra aussi la faire prendre sous la forme de sirop ou de soluté aqueux contenant 0,25 à 0,50 de principe actif par cuillère à soupe.

La dose pour un adulte est de 1 à 2 grammes par vingt-quatre heures ; mais, recommandation essentielle, l'anilipyrine doit être prise, non à doses massives, comme l'antipyrine, mais par fractions espacées, comme l'acétanilide.

PEPTONE IODÉE.

(N°s 222, 243.)

Après Duroy, qui, dès 1853, faisait connaître à l'Académie de médecine les combinaisons que l'iode peut former avec le lait, le sang, le gluten, la gélatine, etc., quelques auteurs étudièrent, au point de vue chimique, les albumines et caséines iodées. Blum, même, signale une combinaison directe d'iode et de peptone, donnant un corps soluble. C'est cette *peptone iodée*, dont, avec le concours de M. Galbrun, nous avons repris l'étude, d'une part en vue de déterminer sa toxicité, son action biologique, son élimination, d'autre part, ses vertus thérapeutiques.

Pour la préparer, on ajoute par petites quantités, jusqu'à excès, de l'iode à une solution de peptone chauffée au bain-marie. L'iode semble se dissoudre et entre en combinaison. On élimine l'excès de l'iode par une ébullition prolongée en maintenant le volume constant. Quand tout l'iode a disparu, ce dont on s'assure avec un peu de chloroforme, on évapore jusqu'à consistance de miel et on fait sécher à l'étuve sur des assiettes. On a ainsi la *peptone iodée sèche*.

Ce corps se présente sous forme de paillettes jaunâtres, brillantes, d'une odeur et d'une saveur légèrement iodées.

Il s'hydrate avec la plus grande facilité, il prend facilement l'humidité. Soluble dans l'eau en toute proportion, il est également soluble dans la glycérine et l'alcool faible, mais insoluble dans l'alcool fort, l'éther et le chloroforme. C'est un corps défini, d'une combinaison parfaite et ne contenant pas d'iode libre. Il contient 16 gr. 50 pour 100 d'iode entièrement combiné à la peptone. Il n'est pas décomposé par les acides forts en solution étendue. Pour y déceler l'iode, il faut traiter sa solution par l'acide azotique ou le perchlorure de fer acide en présence d'un dissolvant de l'iode et l'on voit alors apparaître dans le verre à expérience, par agitation, la coloration violette propre à l'iode. Cette méthode, employée dans de certaines conditions, peut d'ailleurs servir au dosage de l'iode dans la peptone iodée.

Pour étudier la peptone iodée au laboratoire et pour son emploi thérapeutique chez l'homme, nous nous sommes servis d'une solution titrée dont 1 centimètre cube ou 25 gouttes correspond à 0 gr. 05 d'iode.

En injections intra-veineuses, chez le lapin, la peptone iodée ne se montre que faiblement *toxique* et nous avons pu injecter dans la veine de l'oreille de cet animal, et par

kilogramme d'animal, jusqu'à 1 gr. 75 du corps pur sans déterminer de phénomènes d'intoxication; or, 1 gr. 75 de peptone iodée renferme 0 gr. 30 environ d'iode. Ce résultat est à opposer à ceux que Böhm a obtenus chez le chien par injections intraveineuses d'iode dissous à la faveur du double ou du triple d'iodure de sodium; les animaux, par kilogramme, supportaient 0 gr. 02 à 0 gr. 03, mais succombaient lorsque la dose atteignait 0 gr. 04.

Administrée à l'homme par la voie buccale, la peptone iodée est vraisemblablement absorbée en nature, sans décomposition, car *in vitro* elle n'est point modifiée par le suc gastrique, la bile, ni le suc pancréatique.

Elle est bien tolérée par le tube digestif, du moins lorsqu'elle est ingérée au cours des repas et à doses thérapeutiques. Ce n'est que par exception que les malades éprouvent les signes d'une légère irritation gastrique.

Comme à la suite de l'ingestion des iodures, les malades se plaignent communément d'une sensation d'amertume dans la gorge; les autres signes de l'iodisme, coryza, conjonctivite, etc., n'apparaissent que rarement et seulement lorsque le remède est donné à fortes doses.

Les modifications apportées dans la nutrition par la peptone iodée auraient besoin d'être étudiées d'une façon complète. Disons que sous son action, nous avons constaté dans les urines une diminution de l'urée et de l'acide phosphorique.

L'élimination de l'iode, à la suite de l'administration de la peptone iodée, se fait comme après celle des iodures par des voies multiples : les reins en sont la glande d'excrétion principale. Nous n'avons pas étudié toutes les questions que soulève le problème de l'élimination de l'iode par l'urine consécutivement à l'absorption de la peptone iodée, mais seulement l'une d'entre elles : la proportion d'iode excrétée dans l'urine par rapport à la quantitée ingérée. Chez un sujet sain ayant pris pendant dix jours de la peptone iodée, nous avons retrouvé dans l'urine 84 gr. 70 pour 100 de l'iode introduit dans le tube digestif. La même recherche ayant été faite dans les mêmes conditions, c'est-à-dire sur le même sujet, pendant le même temps, à doses d'iode égales, avec l'iodure de potassium, nous a donné des résultats sensiblement différents, à savoir un chiffre d'élimination correspondant à 62 gr. 85 pour 100 de l'iode ingéré.

Si l'élimination de l'iode par l'urine à la suite de la prise de la peptone iodée, comme à la suite de celle des iodures, commence presque instantanément, elle cesse de même très rapidement après la cessation de l'emploi du médicament et, dans l'expérience que nous venons de relater, l'urine ne contenait plus aucune trace d'iode trois jours après la fin de l'expérience.

Nous avons *prescrit* la peptone iodée à un très grand nombre de malades atteints d'affections justiciables de la médication iodurée ou iodée. Nous l'avons ordonnée dans

la syphilis, dans l'artério-sclérose, la néphrite interstitielle et la myocardite scléreuse, dans les cirrhoses hépatiques, dans les bronchites subaiguës et chroniques, l'emphysème et l'asthme, dans les myélites chroniques, etc.

Nous administrons la solution de peptone iodée, dont nous avons donné la composition ci-dessus, titrée à 0 gr. 05 d'iode par centimètre cube, c'est-à-dire par 25 gouttes. Nous conseillons généralement d'en prendre le premier jour du traitement 15 gouttes réparties dans la boisson des 3 repas; ultérieurement, la dose est graduellement élevée de 6 à 15 gouttes par jour et portée ainsi à 100 gouttes environ; nous nous arrêtons le plus souvent à ce chiffre que nous dépassons cependant dans certains cas pour aller à 120, 150, 200 gouttes et au delà. Au bout de quatre à huit semaines, le remède est suspendu pour être repris de nouveau à mêmes doses, ou à doses plus fortes, s'il est nécessaire.

Comparée à l'iode métallique administré en teinture, la peptone iodée se montre préférable à cause de son innocuité pour l'estomac. Comparée aux iodures elle se montre préférable également, au moins dans certains cas, à cause de sa plus grande activité.

Certains faits de syphilis tertiaire gommeuse nous ont permis de juger de cette grande activité. Nous avons eu l'occasion de traiter des malades couverts de gommes à diverses phases de leur évolution ou atteints de lésions papulo-squameuses localisées, anciennes, chez lesquels l'administration de la peptone iodée en solution à la dose de 100 à 120 gouttes amenait une guérison remarquablement rapide. Or, à une semblable dose de peptone iodée correspondait seulement 0,20 à 0,25 d'iode, chiffre inférieur à celui qui exprime la teneur en iode de 1 gramme d'iodure de potassium.

Ce sont ces beaux résultats qui nous ont déterminés à porter ce nouveau remède à la connaissance des médecins.

CACODYLATE DE FER.

(N° 223.)

L'apparition de l'acide cacodylique en thérapeutique et son emploi sous forme de cacodylate de soude ont provoqué un grand nombre de recherches qui ont confirmé pleinement les résultats favorables obtenus tout d'abord par le professeur Gautier. Pourtant, dans le traitement des anémies, où il a été préconisé, il ne paraît pas avoir une action très supérieure à celle des autres composés arsenicaux; s'il peut amener une augmentation assez rapide et notable du nombre des globules rouges, il n'a nullement une action parallèle sur l'hémoglobine. Aussi n'est-il pas un agent curateur de l'anémie chlorotique.

Mais, si le fer reste « le spécifique de la chlorose », s'ensuit-il que la médication cacodylique ne puisse être employée et qu'il n'y ait pas lieu d'essayer de joindre les

effets de l'acide cacodylique sur la rénovation globulaire à ceux du fer sur l'hémoglobine? Le cacodylate de fer nous a paru susceptible d'avoir cette double action et c'est à ce point de vue, qu'avec la collaboration de Lereboullet, nous nous sommes livrés à une étude suivie de ses effets thérapeutiques dans la chlorose et les anémies de diverses natures.

Étant donné ce que l'on sait du cacodylate de soude et de la facile solubilité des cacodylates en général, il était, de plus, intéressant de rechercher si le cacodylate de fer ne serait pas, lui aussi, un sel facilement utilisable en injections hypodermiques, à l'inverse des préparations ferrugineuses actuellement employées.

Nous nous sommes servis pour ces essais, poursuivis depuis près de deux ans, de *cacodylate ferrique* contenant environ 45 pour 100 d'oxyde de fer et 32 pour 100 d'arsenic. Ce cacodylate est très soluble dans l'eau, dont la couleur varie avec la teneur en fer.

Sa *toxicité*, recherchée sur le cobaye, par injections hypodermiques, paraît peu élevée, mais réelle. C'est ainsi que 4 à 5 centimètres cubes d'une solution titrée à 5 centigrammes par centimètre cube, ne provoquaient parfois pas la mort, mais que celle-ci survenait sûrement à 6 centigrammes. La toxicité semble donc varier entre 30 et 40 centigrammes par kilogramme d'animal. Si l'on rapproche ces résultats de ce que l'on sait de la faible toxicité du cacodylate de soude et des sels de fer en général, on voit que le cacodylate de fer, sel peu toxique, paraît néanmoins avoir une toxicité supérieure à celle de ses composants.

Nous avons *employé* le cacodylate de fer, soit par la voie hypodermique, soit par la voie gastrique.

Les solutions dont nous nous sommes servis pour injections hypodermiques, après avoir vérifié leur innocuité chez l'animal, étaient, après stérilisation, renfermées dans des ampoules scellées. Il nous a fallu déterminer le taux auquel elles pouvaient être injectées sans déterminer d'accidents. Nous avons, dans ce but, expérimenté des solutions titrées à 3 centigrammes par centimètre cube, à 5 centigrammes, à 10 centigrammes. Nous avons dû rapidement abandonner la solution à 10 centigrammes, non qu'elle fût immédiatement douloureuse, mais parce qu'elle amenait à sa suite des nodules d'induration considérables, longtemps persistants et accompagnés de douleurs assez vives. La solution à 5 centigrammes par centimètre cube ne nous a donné que des nodules d'induration beaucoup moindres et moins fréquents; chez l'homme, elle était en général bien supportée; pourtant, chez la femme, elle a dû être souvent abandonnée en raison des plaintes de la malade. En revanche la solution à 3 centigrammes par centimètre cube a toujours été bien supportée et ne paraît qu'exceptionnellement avoir déterminé la production de petits nodules. C'est donc à elle que

nous croyons devoir nous arrêter comme étant celle qui est le plus facilement tolérée. Mais comme la dose de 3 centigrammes serait un peu faible, il convient de faire une injection de 2 à 3 centimètres cubes à la fois, ce qui n'amène pas de réaction locale plus marquée et permet d'injecter quotidiennement une dose suffisante.

Les *accidents locaux* nous ont paru à peu près nuls, à part les nodules d'induration signalés, qui rétrocèdent vite (sauf pour les injections fortes) et sont d'ailleurs inconstants, à part les douleurs très variables suivant les sujets et souvent à apparition tardive. Jamais il n'y a eu de suppuration, ni même de rougeur notable de la peau.

Les *accidents généraux* nous ont paru faire également défaut. Une seule fois, chez une chloro-anémique tuberculeuse, apyrétique depuis quelques jours, nous avons vu, le soir de l'injection, une forte poussée fébrile, mais analogue à celles qu'elle avait eues auparavant, et peut-être n'y a-t-il eu là qu'une simple coïncidence.

Quant aux *complications possibles du côté des reins*, signalées lors de l'emploi de préparations ferrugineuses en injections hypodermiques, nous les avons en vain cherchées presque chaque jour chez les malades soumis au traitement. Jamais nous n'avons vu l'albuminurie apparaître. Bien mieux, chez quelques malades, albuminuriques au moment du début du traitement, nous avons vu l'albuminurie rétrocéder ou disparaître.

Le cacodylate de fer nous semble donc, à la dose de 3 centigrammes par centimètre cube, un sel facilement injectable, bien toléré localement, réserve faite des nodules d'induration possibles et ne provoquant aucun accident général.

Chez certains malades, surtout en ville, les injections hypodermiques peuvent être difficilement pratiquées. Aussi avons-nous cherché si l'on pouvait administrer sans inconvénient le cacodylate de fer par voie gastrique.

Dans ce but, nous avons administré à la fin des deux principaux repas dans la boisson quelques gouttes de cacodylate de fer en solution aqueuse à diverses malades. Or, pris ainsi, le plus souvent, ce médicament, qui n'a ni odeur, ni saveur désagréable, n'a provoqué aucun accident notable. Dans quelques cas, la malade a accusé des douleurs stomacales, mais en général, elles n'étaient pas beaucoup plus vives que celles dont la malade souffrait à l'état normal. Quant à l'odeur d'ail si fréquemment accusée lors de l'ingestion de cacodylate de soude, nos malades ne s'en sont jamais plaintes spontanément et c'est à peine si parfois leur entourage aurait constaté une très légère odeur alliacée.

En tout cas, la voie digestive nous paraît pouvoir être employée: pas plus ici qu'avec les injections hypodermiques nous n'avons noté d'accidents du côté des reins, ni d'accidents généraux. Les doses employées ont été variables, mais ont atteint, sans inconvénients, 15, 20 et 25 centigrammes par jour. Toutefois la voie digestive nous paraît moins active que la voie hypodermique et dans tous les cas

où celle-ci pourra être mise en œuvre, c'est à elle qu'il faudra donner la préférence.

En résumé, chez un malade que l'on veut soumettre à cette médication, il faut autant que possible commencer par faire des injections hypodermiques à la dose de 5 centigrammes par centimètre cube et par jour, dose qu'on portera progressivement à 6 et 10 centigrammes par jour, ou plus si c'est nécessaire. Si la voie hypodermique est impossible, on emploiera la voie digestive, en ordonnant des gouttes de cacodylate de fer à doses croissantes, prises de préférence à la fin des repas et non en dehors de ceux-ci. La durée du traitement sera variable suivant les cas ; dans la plupart de nos faits, nous l'avons poursuivi pendant environ un mois.

Les faits que nous avons observés depuis deux ans ont montré que si le cacodylate de fer ne peut prétendre supplanter en *thérapeutique* les autres préparations martiales, du moins a-t-il une efficacité réelle et doit-il être préféré à celles-ci dans nombre de circonstances.

Dans la chlorose, le traitement par le cacodylate de fer a amené une amélioration réelle et relativement rapide. Certaines chloroses, de date ancienne, où il y avait diminution considérable du taux de l'hémoglobine et qui, souvent, avaient résisté aux traitements martiaux ordinaires, ont nettement rétrocédé sous l'influence du traitement, la richesse globulaire augmentant rapidement. Les cas de chlorose, où les troubles dyspeptiques sont marqués et parfois rendent difficile l'emploi du traitement martial sous ses formes ordinaires, peuvent être très favorablement influencés par l'emploi du cacodylate de fer en injections hypodermiques.

Dans les chloro-anémies de divers ordres cette médication paraît également indiquée, car il faut à la fois lutter contre l'affaiblissement de l'état général (d'où l'indication de la médication cacodylique) et permettre au sang (par la médication ferrugineuse) de refaire l'hémoglobine qui lui manque.

La chloro-anémie tuberculeuse a été très favorablement influencée par l'emploi du cacodylate de fer, lorsque les lésions tuberculeuses n'étaient pas trop avancées. La présence d'une albuminurie chronique n'est pas une contre-indication ; bien plus, nous avons, à diverses reprises, vu céder l'albuminurie au cours de la médication cacodylo-ferrique. Jamais, d'autre part, nous n'avons vu survenir chez nos malades, sous l'action du cacodylate de fer, ces poussées hémoptoïques, signalées comme contre-indication de la médication ferrugineuse.

Les anémies symptomatiques des néoplasmes viscéraux sont aussi, pour peu que l'état de cachexie des malades ne soit pas trop avancé, susceptibles d'être améliorées par le cacodylate de fer.

Enfin, au nombre des indications de ce nouveau produit, il convient de citer l'anémie pernicieuse progressive et les divers types de lymphadénie. Les bons résultats

que l'on tire, dans ces cas, de la médication cacodylique semblent devoir être plus favorables encore si à l'action de l'arsenic on joint celle du fer.

En résumé, le cacodylate de fer est un sel soluble qui peut être administré par la voie buccale et qui aussi peut être injecté sous la peau, sans qu'il y ait lieu de redouter des accidents rénaux Il a l'avantage d'associer heureusement aux effets de l'arsenic, sous sa forme organique d'acide cacodylique, le fer à l'état métallique, c'est-à-dire d'unir deux substances simultanément réclamées par divers états morbides où il convient à la fois de faciliter la genèse des hématies et leur parachèvement.

SULFONAL.

(N° 45 et *Thèse de Clerval*[1].)

Nous avons fait un grand nombre d'expériences sur le sulfonal, en vue de déterminer son action biologique et sa toxicité. Nous avons pu ainsi ajouter certaines notions à celles que divers observateurs, notamment Kast, nous avaient transmises.

C'est ainsi que, notamment, les effets thermiques de ce corps n'avaient pas été suffisamment étudiés; or, ils sont particulièrement intéressants.

L'action du sulfonal sur la température, du moins sur celle du cobaye, est très marquée, non seulement lorsqu'il est donné à doses toxiques ou subtoxiques, mais encore à faibles doses. Les *doses toxiques* amènent un abaissement progressif de la température centrale non précédé d'élévation (9 degrés et plus). Les *doses subtoxiques* déterminent tout d'abord un léger degré d'hyperthermie (quelques dixièmes de degré), suivie d'une dépréciation thermique considérable (jusqu'à 5 degrés). Les *doses faibles*, une élévation appréciable de la température (jusqu'à 1 degré), suivie d'un abaissement notable (jusqu'à 2 degrés). Les *doses minimes* enfin une simple élévation thermique légère (quelques dixièmes de degré), sans abaissement ultérieur. Dans un résumé schématique, l'on pourrait dire que les *fortes doses* provoquent d'emblée une hypothermie progressive; que les *doses intermédiaires* occasionnent une hyperthermie suivie d'hypothermie; que les *doses minimes* enfin déterminent une simple hyperthermie légère. Diverses substances, notamment les poisons urémiques et cholériques. ont un semblable effet sur la température : il ne serait pas sans intérêt d'en dresser la liste et de fixer la loi qui préside à l'action double et en sens contraire des poisons sur les centres thermiques.

Nous avons encore arrêté notre attention sur la question, importante dans l'espèce. de la solubilité du sulfonal dans l'eau modifiée par le suc gastrique en recourant d'une part à un chien à fistule, d'autre part à l'homme. On trouvera, tant dans notre travail,

1. Clerval. *Le sulfonal*. Thèse Doct., Paris, 1890.

que dans la thèse de M. Clerval, le détail de nos expériences : le taux de solubilité en question est d'environ 1 pour 100. Le sulfonal est un excellent hypnotique, mais souvent il échoue ou fait long feu parce qu'on en ignore le mode d'administration. La déduction pratique, qui découle de la notion ci-dessus est que, si l'on ne veut voir une partie du sulfonal rester indissoute dans l'estomac ou bien dissoute à l'introduction, se précipiter bientôt, il convient, avec une dose de 1 gramme de sulfonal, d'ingérer une quantité de liquide qui ne devra pas être inférieure à 200 grammes.

LÉCITHINE.

(N° 27 et *Thèse de Beauchamp*[1].)

Malgré les travaux de Danilewsky, Selensky, Serono, de MM. Desgrez et Alizaky, la lécithine n'avait pris aucune place en thérapeutique, lorsqu'à nouveau, avec Fournier, nous en avons repris l'étude.

Nous nous sommes servis d'une lécithine retirée du jaune d'œuf, se présentant sous la forme d'une poudre blanche, cristalline au microscope, fondant avant 100 degrés en se colorant, très soluble dans l'alcool fort, surtout à chaud, soluble dans l'éther, le chloroforme et la benzine, insoluble dans l'eau qui la gonfle considérablement et où elle se dédouble avec séparation de la choline.

Avant d'employer la lécithine chez l'homme, nous avons tenu à l'administrer à différents animaux par la voie gastrique et par la voie sous-cutanée et péritonéale, soit à fortes doses, soit à petites doses, mais d'une façon prolongée et cela principalement dans le but de déceler une *action nocive* possible.

Nos expériences peuvent être ainsi résumées :

1° Plusieurs cobayes et lapins, jeunes ou adultes, reçoivent sous la peau ou dans le péritoine des doses de lécithine variant de 1 à 3 grammes, en émulsion ou en solution alcoolique concentrée.

Aucun d'eux ne présente à aucun moment le moindre trouble : ils restent vifs, mangent normalement; tous, ils augmentent rapidement de poids.

La résorption de la lécithine en émulsion dans de l'eau salée se fait, il est vrai, très lentement, mais l'innocuité de cette substance est la même en solution alcoolique, qui se résorbe beaucoup plus rapidement.

2° Par la voie stomacale, nous avons donné à un cobaye, tous les cinq jours pendant un mois, 0 gr. 60 de lécithine : l'animal est resté vif, bien portant et a notablement augmenté de poids.

1. Beauchamp. *La lécithine*. Thèse Doct., Paris, en préparation.

3° La lécithine injectée pendant un mois à un mois et demi à faible dose (0 gr. 05, 0 gr. 10, en solution huileuse) tous les deux jours ne s'est montrée non plus nullement toxique. Cette substance nous a semblé au contraire avoir encore ici une action très nettement favorable sur l'état des animaux en expérience. Elle nous a paru aussi, comme Danilewsky l'avait observé, favoriser la croissance et le développement des jeunes animaux, des jeunes chiens en particulier.

Nous avons encore entrepris diverses autres recherches sur la lécithine. Ainsi nous nous sommes demandés si elle ne jouissait pas d'un pouvoir fixateur vis-à-vis de certaines substances toxiques. Nos premières expériences avec des poisons tels que la strychnine, le cyanure de potassium, etc., ont été négatives.

Nous étions pleinement autorisés par tous ces faits à employer la lécithine chez l'homme. Nous l'avons *administrée*, soit par la voie buccale, sous la forme pilulaire, soit en injections sous-cutanées, en solution huileuse. Bien que certains auteurs, Serono entre autres, aient nié l'action de la lécithine administrée par la voie digestive, elle nous a semblé néanmoins donner de bons résultats.

Les doses que nous avons prescrites variaient de 10 à 50 centigrammes par jour par la voie buccale; de 5 à 15 centigrammes tous les deux jours en injections sous-cutanées.

Nous ne voulons que résumer ici d'une façon générale et sans entrer dans le détail des observations les résultats que nous avons obtenus.

1° Nous avons administré la lécithine à des tuberculeux présentant tous des lésions déjà avancées d'un ou des deux sommets.

Les résultats cliniquement constatables ont été les suivants : augmentation de l'appétit, reprise des forces, augmentation assez notable de poids (3 kil. 1/2 en un mois, chez un tuberculeux séjournant à l'hôpital depuis déjà quatre mois). Dans un cas, l'augmentation de poids s'est produite malgré l'existence d'un état fébrile assez intense (39 degrés le soir).

Les urines n'ont jamais présenté traces d'albumine. Dans deux cas où il existait de l'urobiline en quantité assez notable, celle-ci a disparu.

Parallèlement à toutes ces modifications, l'état général des malades nous a paru, au moins dans certains cas, sensiblement amélioré. Dans deux cas nous avons observé la diminution de la toux, de l'expectoration, de la quantité des bacilles contenus dans les crachats.

2° Nous avons employé la lécithine chez plusieurs neurasthéniques et dans diverses maladies organiques du système nerveux.

Il est très difficile ici d'apprécier les résultats obtenus, qu'ils soient ou non favorables. D'une façon générale, cependant, nous avons noté la reprise des forces, l'augmentation de l'appétit, l'amélioration notable de l'état général.

En resumé, par conséquent, la lécithine n'est pas plus nocive pour l'homme que pour l'animal et son emploi thérapeutique donne des espérances. Nous continuons d'ailleurs nos recherches dont les résultats seront consignés dans la thèse d'un de nos anciens élèves, actuellement interne des hôpitaux, M. Beauchamp.

BLEU DE MÉTHYLÈNE.

(*Thèse de Marbot*[1].)

Nous avons fait un certain nombre d'expériences sur le bleu de méthylène et nous l'avons essayé comme analgésique et comme antithermique dans de nombreux cas. Nous l'administrions communément à des doses allant de 0 gr. 10 à 0 gr. 50; exceptionnellement nous allions jusqu'à 0 gr. 75 et 1 gramme. De préférence il était donné par la voie buccale, en pilules ou en cachets; quelquefois par la voie rectale, en suppositoires; ou encore en injections.

Les résultats obtenus, consignés dans la thèse de M. Marbot, ne nous ont paru, ni par leur fidélité, ni par leur intensité, surpasser ou même égaler ceux que donnent d'autres substances; aussi avons-nous conseillé l'abandon de ce remède.

PRÉPARATION DES EXTRAITS ORGANIQUES EN GÉNÉRAL.

(Nos 174, 175.)

Nous avons été amenés, par nos études sur l'opothérapie hépatique, et à l'occasion du rapport dont nous étions chargés avec Carnot pour le IVe Congrès de médecine, à rechercher la valeur comparative des différents modes de préparation des extraits organiques et à indiquer quelques procédés nouveaux : ce faisant, nous nous sommes efforcés de codifier la pharmacologie de cette nouvelle thérapeutique.

Il résulte tout d'abord, de nos recherches expérimentales, que la récolte des organes à utiliser peut bénéficier de conditions physiologiques particulièrement favorables; pour chaque organe, l'espèce animale, l'âge, les conditions nutritives ont une grande importance : nous avons indiqué, par exemple, les avantages particuliers que peuvent offrir les organes de fœtus, d'animaux jeunes, d'animaux au régime lacté, en inanition, etc.

Chaque organe passant alternativement par des périodes de charge et d'évacuation, il y a intérêt à préciser expérimentalement le moment où il contient le maximum de principes actifs : par exemple, le pancréas devra être prélevé pendant les premières heures de la digestion ; le foie ne sera prélevé qu'un peu plus tard.

1. Marbot. *Le bleu de méthylène en thérapeutique.* Thèse Doct., Paris, 1895.

Nous avons constaté de même qu'il y avait intérêt à préparer physiologiquement l'organe à utiliser par une gymnastique graduelle qui en exalte les fonctions : c'est ainsi qu'on peut exalter la fonction glycogénique du foie par des injections croissantes de glucose et obtenir ainsi un extrait plus actif contre les glycosuries morbides.

Bien d'autres précautions physiologiques seraient, du reste, utiles pour augmenter le pouvoir des extraits d'organes, qui n'est si souvent méconnu que parce qu'il est souvent assez peu actif. La préparation proprement dite des extraits organiques est différente, suivant que l'on veut obtenir ou non des produits aseptiques.

Les méthodes de stérilisation employées, en dehors de la chaleur, sont, en effet, longues et pénibles. Nous avons indiqué une méthode nouvelle qui consiste à acidifier l'extrait par de l'acide chlorhydrique; toutes les manipulations étant finies, on neutralise par du carbonate de soude : l'antiseptique est ainsi transformé intégralement en chlorure de sodium inoffensif.

Généralement, l'extrait étant absorbé par la voie digestive, l'asepsie peut être moins rigoureuse.

On peut utiliser l'extrait complet, frais ou desséché, ou l'extrait partiel (aqueux, alcoolique, éthéré, glycériné, etc.). On peut également solubiliser les extraits par digestion pancréatique papaïnique, peptique, etc. Nous avons également étudié pour le foie la méthode préconisée par Baumann pour le corps thyroïde et isolé ainsi un principe, l'*hépatéine*. Nous avons indiqué minutieusement la préparation, les rendements et les résultats physiologiques obtenus avec ces différents extraits en prenant surtout pour exemple les extraits hépatiques.

Sans entrer dans le détail de ces expériences, nous conclurons en remarquant que la plupart des principes isolés (globulines, nucléo-albumines, hépatéine, etc.) ont, en partie, les propriétés de l'extrait complet, mais en partie seulement : tout agent chimique, même peu violent, détermine l'émiettement des propriétés de l'organe et l'on arrive à cette conclusion, peu encourageante, que les propriétés opothérapiques ne peuvent pas être, en l'état actuel, rattachées à une seule fonction chimique et que l'extrait non dissocié est encore le plus actif. Cette conclusion avait besoin d'être prouvée, expérimentalement aussi bien que cliniquement.

EXTRAIT GASTRIQUE.

(N° 225.)

Avec M. Chassevant, nous avons retiré de la muqueuse gastrique du porc un *extrait* qui se présente sous l'aspect d'une poudre blanc jaunâtre, sans odeur appréciable, sans saveur désagréable, d'une conservation pour ainsi dire indéfinie.

Ce produit renferme non seulement la *pepsine*, mais encore la *caséase* et les autres

substances des glandes stomacales que l'analyse englobe sous la désignation de *matières extractives*.

L'activité protéolytique en est notable *in vitro*; l'essai, pratiqué conformément aux prescriptions du Codex, montre qu'il est dix fois plus énergique que la pepsine amylacée officinale : à la dose d'un gramme il peptonise 200 grammes d'albumine.

Par la méthode de Mett, on peut reconnaître qu'un gramme de cet extrait correspond à 50 centimètres cubes de suc stomacal humain.

D'autre part, l'activité coagulante pour le lait de 1 gramme d'extrait gastrique est également la même que celle de 50 centimètres cubes de suc stomacal neutralisé.

L'*emploi thérapeutique* de l'extrait gastrique est, d'une façon précise, déterminé par l'analyse chimique du suc stomacal.

Nous avons fait connaître la nouvelle classification des dyspepsies que nous avons proposée, fondée sur le dosage simultané des deux éléments fondamentaux du suc stomacal, la pepsine et l'acide chlorhydrique, et nous avons montré que tous les cas rentrent dans l'une ou l'autre des neuf catégories chimiques que nous avons établies. L'administration de l'extrait gastrique est indiquée dans trois de ces catégories qui sont :

1° L'hypopepsie avec hyperchlorhydrie;

2° L'hypopepsie avec chlorhydrie normale;

3° L'hypopepsie avec hypochlorhydrie.

L'extrait gastrique sera ingéré au milieu du repas, à la dose de 1 ou 2 grammes, sous forme de cachets; le médicament permettra de digérer de 200 à 400 grammes d'albuminoïde.

Il est probable, d'ailleurs, que l'extrait gastrique n'amène pas seulement dans l'estomac, comme *in vitro*, une digestion artificielle. Ce que nous savons de l'action thérapeutique des extraits organiques nous indique que, si l'opothérapie est capable de suppléer directement, dans certains cas, aux sécrétions défaillantes ou perturbées, elle agit, souvent aussi, en excitant le fonctionnement normal des glandes subsistantes; l'opothérapie gastrique offre vraisemblablement les mêmes particularités.

S'il en est ainsi, l'extrait gastrique, même introduit dans l'organisme par une autre voie que la buccale, par la voie rectale par exemple, en suppositoires, doit être capable de relever le chimisme stomacal. Le fait sera facile à vérifier.

Nous savons, en outre, qu'à côté des sécrétions externes, les glandes possèdent une sécrétion interne dont l'importance est souvent considérable. Il est rationnel d'admettre que les glandes stomacales ne font pas exception à la règle et déversent dans la circulation des produits dont la suppression n'est peut-être pas étrangère à la genèse de divers troubles rencontrés chez les dyspeptiques. Nous sommes ici dans le champ des hypothèses, mais n'en est-il pas ainsi encore trop souvent en médecine? Eh

bien, si les glandes stomacales possèdent une pareille sécrétion interne, mieux que la pepsine ou toute autre substance, l'extrait gastrique est selon toute probabilité capable de la rétablir ou d'y suppléer.

Enfin, l'action de l'extrait gastrique ne se limite peut-être pas à la suppléance de la sécrétion stomacale externe et interne ou à l'excitation sécrétoire des glandes stomacales, peut-être peut-elle aller jusqu'à favoriser la régénération glandulaire, mais nous ne possédons encore aucune donnée expérimentale sur ce point.

Les considérations que nous venons de présenter nous dispenseront d'insister sur les dissemblances de l'extrait gastrique et de la pepsine; elles se résument en une courte proposition : l'extrait a une action à la fois plus large et plus forte.

Quant à la comparaison que l'on pourrait être amené à faire entre le suc gastrique de M. Frémont et l'extrait gastrique, elle est indubitablement toute à l'avantage de ce dernier, en raison de sa préparation facile et peu dispendieuse, de sa conservation aisée et indéfinie, de son ingestion sans répugnance, enfin de son activité très grande.

EXTRAIT INTESTINAL.

(Nos 174, 175.)

Nous n'avons écrit que quelques lignes sur cet extrait que cependant nous avons souvent employé.

Nous l'administrons au début de chaque grand repas, à la dose de 0,25, 0,50 à 1 gramme, en capsules de 0,25. Comme l'extrait pancréatique, l'extrait intestinal doit être enveloppé dans des capsules qui en empêchent la digestion au niveau de l'estomac.

A doses thérapeutiques, nous n'avons observé d'autre effet physiologique chez les individus sains qu'un effet laxatif léger.

Nous avons surtout conseillé l'extrait intestinal dans l'entérite muco-membraneuse avec constipation où il nous a donné de bons résultats. Nous l'avons prescrit aussi dans diverses affections intestinales, avec constipation ou diarrhée.

EXTRAIT HÉPATIQUE.

(Nos 107, 108, 109, 110, 125, 126, 127, 143, 144, 174, 175, 224 et *Thèses de Lamoureux*[1] et *Berthe*[2].)

Le foie, physiologiquement, est un des organes les plus actifs de l'économie. Ses fonctions sont multiples et l'on en découvre chaque jour de nouvelles; il fournit, de plus, le premier exemple connu de sécrétion interne, et Claude Bernard avait déjà

1. Lamoureux. *De l'opothérapie hépatique dans le diabète sucré*. Thèse Doct., Paris, 1898.
2. Berthe. *Traitement des hémoptysies tuberculeuses par l'opothérapie hépatique*. Thèse Doct., Paris, 1898.

baptisé de ce nom sa fonction glycogénique. Il semble donc *a priori* que l'opothérapie hépatique soit appelée à un grand avenir.

La série des travaux que nous avons publiés avec Carnot et M. Choay, depuis 1896, a fixé, de manière aussi précise que possible, le mode de préparation des extraits hépatiques, leur action expérimentale *in vitro* et *in vivo*, sur chacune des fonctions du foie; elle a montré enfin les résultats que l'on est en droit d'en attendre cliniquement au point de vue du diagnostic (*opodiagnostic*) et surtout du traitement.

Modes d'administration des extraits hépatiques et préparation. — Au début de nos recherches, nous administrions le foie frais, de veau ou de préférence de porc : 100 grammes étaient finement hachés et mis à macérer dans du bouillon ordinaire, au bain-marie à 38 degrés pendant 30 minutes; le bouillon était passé à l'étamine et bu à jeun un quart d'heure avant le repas. Tantôt le bouillon de foie était pris une fois par jour, tantôt deux : la dose de foie était alors ramenée à 50 ou 60 grammes. Les *cures* de foie étaient continuées pendant 1 à 3 semaines et renouvelées s'il y avait lieu. Quelquefois il était nécessaire — notamment en présence du dégoût du malade — de recourir à la voie rectale; le bouillon était alors remplacé par de l'eau.

Nous nous sommes vite efforcés de substituer à ces macérations de foie frais l'emploi de poudres et d'extraits divers sur le mode de préparation desquels nous devons donner quelques indications.

Poudres de foie. — Elles ont été obtenues :

1° Par dessiccation dans le vide à la température de 20 à 25 degrés;

2° Par dessiccation à l'étuve à la température de 50 degrés.

Les premières méritent la préférence; elles représentent de 15 à 17 pour 100 du poids des foies frais.

Extraits aqueux. — En vue de constater les modifications résultant de l'action de l'air et de la chaleur, on a préparé :

1° Un extrait concentré à l'air libre et à la température du bain-marie;

2° Un extrait concentré dans le vide à la température de 25 à 30 degrés.

Dans les deux cas, on a soumis les foies pulpés à deux macérations successives dans de l'eau additionnée de chloroforme et les liqueurs filtrées ont été partiellement concentrées : les produits sirupeux ainsi obtenus ont enfin été repris par l'eau, puis les nouvelles liqueurs, après filtration, ont été amenées à consistance extractive. Ces extraits représentent 6 à 7 pour 100 du poids des foies frais : le premier est très coloré, le second l'est moins et il est beaucoup plus riche en albuminoïdes solubles. L'alcool les précipite abondamment.

Extraits alcooliques. — Ils résultent de l'action dissolvante d'alcools, à divers titres, soit sur les foies frais, soit sur la poudre de foie préparée dans le vide, à basse température.

A. *Extrait alcoolique de foies frais.* — Les foies pulpés sont mis à macérer une première fois dans leur poids d'alcool à 95 degrés, ce qui donne une liqueur assez colorée, relativement chargée, de densité : 0,906. Le titre alcoolique de cette première liqueur a été considérablement appauvri par l'eau contenue normalement dans les foies.

Une seconde macération, avec la même quantité d'alcool à 95 degrés, donne une liqueur à peine colorée, peu chargée en matériaux solubles, de densité : 0,840 et gardant sensiblement le même titre alcoolique. Cette seconde liqueur versée dans la première y détermine un précipité : le mélange est distillé pour éliminer l'alcool; il reste un liquide qui mousse abondamment et dans lequel se sépare bientôt un coagulum. Plus tard, en poursuivant la concentration, le liquide abandonne lui-même un résidu granuleux.

On constate que le coagulum de l'extrait se dissout difficilement dans l'eau, tandis que la portion granuleuse s'y dissout avec facilité. La chaleur ne trouble pas cette solution, sauf en présence d'acide acétique; dans ce cas, le précipité se redissout dans l'ammoniaque.

En opérant dans les conditions ci-dessus décrites, on obtient, après mélange intime des deux

parties extractives, un rendement d'environ 3 pour 100 du poids des foies. Comme on voit, le titre alcoolique influe notablement sur la nature des principes solubles : c'est pour mieux établir cette influence qu'ont été faits les essais suivants, en prenant pour point de départ la poudre de foie.

B. *Extraits alcooliques de poudre de foie.* — 1° Avec l'alcool à 60 degrés employé par macération, dans les proportions de deux parties d'alcool pour une partie de poudre, on a obtenu 14 pour 100 d'extrait.

2° Une autre portion de poudre a subi le traitement méthodique ci-après :

a) Avec l'alcool à 95 degrés, employé par macération dans les proportions d'une partie d'alcool pour une partie de poudre, on a obtenu 8 pour 100 d'un extrait jaune clair contenant de nombreuses lamelles cristallines.

b) Après action de l'alcool à 95 degrés, le résidu de poudre a été épuisé par l'alcool à 86 degrés bouillant : la liqueur filtrée bouillante abandonne par refroidissement un précipité qui se dissout dans l'eau, mais qui est incomplètement soluble dans l'alcool à 95 degrés; ce précipité donne la réaction de Pettenkoffer. Son poids représente 0,92 pour 100 de celui de la poudre. La liqueur alcoolique, débarrassée de ce produit, fournit l'extrait alcoolique correspondant; le rendement atteint environ 16 pour 100.

c) Enfin la poudre épuisée une première fois par l'alcool à 95 degrés, une seconde fois par l'alcool à 86 degrés est traitée par l'eau bouillante qui donne ainsi l'extrait aqueux correspondant, soit 10 pour 100.

En résumé, cette seconde série d'opérations permet d'essayer successivement :

a) Extrait alcoolique fait avec l'alcool à 95 degrés;
b) Extrait alcoolique fait avec l'alcool à 86 degrés;
c) Extrait aqueux;
d) Poudre formant le résidu des traitements ci-dessus.

Extrait glycériné. — Les foies pulpés sont mis à macérer deux fois dans de l'eau glycérinée et légèrement chloroformée, puis les liqueurs filtrées sont concentrées dans le vide vers 30 degrés; avec une proportion de glycérine correspondant à 14 pour 100 du poids des foies, on a obtenu 17 pour 100 d'extrait.

Celui-ci, en solution aqueuse concentrée, se trouble par la chaleur et par l'alcool; mais l'addition préalable d'acide acétique empêche la chaleur de troubler la solution.

Extrait pepsique. — Les foies pulpés sont mis à digérer vers 40 degrés dans de l'eau acidulée par HCl et additionnée de pepsine; après digestion, les liqueurs sont portées à l'ébullition, neutralisées, filtrées et concentrées dans le vide.

Le rendement en extrait a varié de 6 à 8 pour 100 avec la durée de la digestion; chaque extrait accuse les caractères des albumoses.

Extraits salés. — Ces extraits, au nombre de 4, ont été préparés en faisant macérer les foies dans des solutions aqueuses de NaCl à différents titres, puis filtrant et concentrant les liqueurs dans le vide, à 25-30 degrés.

C'est ainsi qu'ont été obtenus les extraits suivants :

1° Avec NaCl à	4	grammes par litre	et à	5 0/0	du poids des foies frais.
2°	—	8	—	—	10 0/0	—
3°	—	10	—	—	5 0/0	—
4°	—	100	—	—	20 0/0	—

Le dernier de ces extraits a été privé de la majeure partie de NaCl par dialyse. Il donne très nettement les caractères des globulines. Les rendements, déduction faite de NaCl, ont varié de 5 à 8 pour 100.

Extrait alcalin. — Dans le but d'obtenir des extraits contenant des nucléo-albumines, les foies ayant subi le traitement au chlorure de sodium à 10 pour 100 ont été repris par une solution aqueuse de car-

bonate de soude à 5 pour 100. L'extrait préparé dans ces conditions précipite par l'acide acétique. Il correspond à environ 10 pour 100 du poids des foies.

Produits préparés par la méthode de Baumann. — En appliquant aux foies le procédé indiqué par Baumann pour la préparation de la thyroïodine, l'on a séparé :

1° Une matière protéique (que l'on pourrait appeler *hépatéine*) insoluble dans l'eau, la glycérine, l'huile, l'éther, les solutions de chlorure de sodium et de carbonate de soude; soluble dans l'alcool, peu à froid, mais surtout à chaud, soluble également dans les alcalis d'où les acides la précipitent. L'acide carbonique ne la déplace pas de ses solutions alcalines. Le rendement est d'environ 1 pour 100 des foies frais.

2° Des matières grasses, avec leurs produits de saponification. Ces graisses, insolubles dans l'eau, incomplètement solubles dans les liqueurs alcalines, se dissolvent dans l'alcool, l'éther, l'huile et la glycérine. Le rendement est un peu inférieur à 3 pour 100.

3° Un extrait obtenu par concentration des eaux mères neutralisées et dialysées. Cet extrait donne une solution aqueuse qui précipite par les réactifs des alcaloïdes. Le rendement atteint environ 6 pour 100.

Nos études cliniques et expérimentales nous ont amenés à donner la préférence, entre ces diverses préparations, à l'*extrait aqueux total* que nous administrons à la dose quotidienne de 12 grammes, soit par la voie buccale, soit par la voie rectale, par cures d'une, deux ou trois semaines.

Par la voie buccale, l'extrait aqueux est pris en général très aisément dans du bouillon ordinaire dont la température ne doit pas dépasser 38 degrés, soit en une fois, avant le déjeuner, soit en deux fois, avant le déjeuner et le dîner.

Par la voie rectale, il peut être pris en lavements ou en suppositoires. Quand nous avons recours à ceux-ci, nous avons l'habitude de recommander aux malades de les utiliser mi-partie une heure avant le déjeuner, mi-partie une heure avant le dîner, en demeurant allongés jusqu'au repas.

Étude expérimentale des extraits hépatiques. — Nous avons cherché d'abord à altérer profondément le foie et à suppléer à l'insuffisance du foie, ainsi provoquée, par l'opothérapie hépatique.

Sur la grenouille, nous avons réalisé l'ablation complète du foie. Nous avons fait deux lots de grenouilles, toutes déshépatisées : un de ces lots a reçu, dans la cavité péritonéale, un ou deux foies de grenouille. Nous avons comparé la survie des deux lots, sans tenir compte des morts hâtives survenues avant le 15e jour.

Les grenouilles, simplement déshépatisées le 4 décembre 1895, sont mortes entre le 20 et le 24 décembre. Les grenouilles déshépatisées, mais ayant reçu, dans le péritoine, un ou deux foies, ont eu une survie qui a été de plusieurs jours; la dernière n'est morte qu'au bout de trente jours. Par contre, celles qui avaient reçu trois foies dans le péritoine sont mortes les premières.

Sur le lapin, nous n'avons obtenu que d'assez médiocres résultats.

Nous avons fait des résections de foie; mais, si elles sont trop étendues, on a des troubles circulatoires; si elles sont moindres, aucun symptôme n'est appréciable. De plus, la régénération paraît se faire très vite : un moineau à qui il ne restait qu'une pareille de tissu hépatique a survécu et régénéré son foie en trois mois. On ne connaît donc jamais exactement les conditions de l'expérience.

L'intoxication par huile phosphorée, que nous avons employée, lèse le foie surtout, mais aussi les autres organes.

L'action favorable de l'opothérapie hépatique s'exerce en particulier sur chacune des fonctions du foie, et nous l'avons analysée spécialement pour chacune d'entre elles.

Fonction biliaire. — L'influence des extraits hépatiques sur la fonction biliaire a pu être étudiée *in vitro* et *in vivo*.

In vitro, si l'on mélange (Anthen, Kallmeyer, Klein, Hoffmann) avec du sang un fragment de foie broyé et transformé en une bouillie sans éléments cellulaires reconnaissables, on voit se produire, aux dépens de l'hémoglobine et du sérum, non seulement des pigments, mais aussi des sels biliaires. Ces phénomènes n'ont lieu qu'en présence d'hydrates de carbone (glycogène et glycose). L'hémoglobine donne un pigment « pigment hépatique » qui ne diffère du pigment biliaire qu'en ce qu'il ne donne pas la réaction de Gmelin.

In vivo, l'injection d'extraits hépatiques à des animaux (chiens, lapins) nous a paru accélérer légèrement la sécrétion biliaire. De même les lavements de foie nous ont semblé augmenter cette sécrétion chez une femme opérée (cholécystostomie) et conservant une fistule biliaire cutanée.

Cette action est relativement faible. Elle paraît due en grande partie aux éléments de la bile déjà contenus dans l'extrait, comme nous nous en sommes assurés (réaction de Pettenkoffer). On sait, en effet, que la *bile est un bon cholagogue* et les sels biliaires également. L'action de l'extrait de foie sur la sécrétion biliaire se fait donc surtout par l'intermédiaire de ces corps. Il y a là une différenciation physiologique des propriétés de l'extrait total dont nous devons profiter. On doit donc, pour agir sur la fonction biliaire, se servir non de l'extrait total mais de la bile. C'est un remède que l'on trouve, du reste, en honneur dans les vieilles pharmacopées et dont l'usage se perpétue encore aujourd'hui. C'est une des vieilles et des meilleures utilisations de l'opothérapie hépatique.

Fonction uréopoiétique. — Comme depuis longtemps en physiologie et en clinique, cette fonction est nettement influencée par l'extrait hépatique.

In vitro, l'action uréopoiétique se transmet aux extraits hépatiques comme l'ont montré les recherches de Stolnikow, celles du professeur Charles Richet et de M. Chassevant qui ont réalisé la production de l'urée au moyen d'extraits hépatiques filtrés. Il s'agit là sans doute d'un ferment spécial.

In vivo, la question est depuis longtemps résolue, quant au fait même de la production d'urée par le foie.

Chez l'homme, l'injection ou l'ingestion d'extraits hépatiques augmente, le plus souvent, la proportion d'urée excrétée. Dans un de nos cas, par exemple, l'urée, qui oscillait de 22 à 28 grammes par jour, passe, après ingestion d'extraits hépatiques et avec la même quantité d'urine, à 32, puis à 38 grammes par vingt-quatre heures. Dans un autre cas, nous avons relevé, en dix jours, une progression de l'urée allant

de 15 grammes à 20, puis 29, enfin 36 grammes. Dans un troisième cas, la quantité d'urée monte de 35 à 47 grammes. Il s'agissait, généralement, de diabétiques. Ce phénomène a parfois manqué. Mairet et Vires ont également étudié, chez six sujets sains, l'action de l'extrait glycériné de foie. Ils ont noté tantôt une augmentation, tantôt une diminution d'urine : l'action diurétique n'est donc pas constante; mais l'urée est augmentée dans tous les cas. Cette action est, du reste, temporaire et ne dure que pendant la période du traitement.

Pour l'acide urique, la question est moins certaine. Mais les recherches de Minkowski, de Cloetta, Stokvis, Meissner montrent le rôle du foie dans sa production. Sous l'influence de l'opothérapie hépatique, nous avons noté une élimination un peu plus considérable d'acide urique (324 milligrammes au lieu de 225 par litre dans un cas). D'autre part, ce traitement nous a donné, dans la goutte, quelques résultats.

Action coagulante et anticoagulante du foie. — Elle peut être également étudiée, d'une part *in vitro*, d'autre part *in vivo*.

Sous l'influence des travaux de Fano, Contejan, Gley, etc., on localise au foie la production d'une substance anticoagulante provoquée par injection de peptones, de sérum d'anguille, de venins et de toxines. Directement *in vitro*, Dastre a mentionné l'incoagulabilité du sang, mélangé à des extraits papaïniques chauffés de foie.

L'action coagulante des extraits de foie nous a, d'autre part, paru évidente dès nos premières expériences. Beaucoup de nos animaux mouraient, en effet, après injection veineuse d'extrait, par coagulation intra-vasculaire. *In vitro*. nous avons vu, de même, le temps de coagulation du sang raccourci, lorsqu'on le recevait dans l'extrait hépatique.

Un des faits les plus nets que nous ayons observés concernait un cas de purpura hemorragica chez un tuberculeux ; dans ce cas le sang recueilli en pleine crise ne se coagulait que très lentement, la coagulation revêtait le type plasmatique; deux jours après, au lendemain de la crise, le sang se coagulait au bout de dix minutes, mais le caillot était irrétractile. Or, à ce deuxième examen, nous avons recueilli comparativement du sang dans quelques gouttes d'eau saturée d'extrait de foie. La coagulation y fut immédiate, le sérum commença à transsuder au bout d'une demi-heure, et, le lendemain, la rétraction était normale. Nous avons obtenu le même résultat avec la poudre même d'extrait de foie.

In vivo, l'opothérapie hépatique a une action antihémorragique assez nette et on peut utiliser cette action, non seulement contre les hémorragies si fréquentes qui surviennent au cours des maladies du foie mais aussi contre les hémoptysies des tuberculeux et contre les hémorragies les plus diverses.

Action antitoxique. — *In vitro*, lorsqu'on broie tel ou tel poison avec le tissu hépatique, on en diminue la toxicité (Schiff, Hegar, Roger).

In vivo, l'injection dans la veine porte donne un coefficient toxique moindre que l'injection veineuse périphérique.

Cette propriété est transmissible à l'extrait. Malheureusement, il faut un contact direct du poison et de l'extrait. Si on les injecte séparément, on n'obtient aucun résultat. Tels sont du moins les conclusions auxquelles nous sommes arrivés pour la strychnine, le phosphore, les toxines diphtérique et tétanique et les injections d'urine. Jusqu'à présent donc, cette propriété n'est pas utilisable.

Action glycogénique. — Cette action, bien connue depuis les magnifiques travaux de Claude Bernard, est-elle liée à la vie même de la cellule hépatique; est-ce, au contraire, une action diastasique, transmissible à l'extrait?

Jusqu'à présent, toutes les tentatives faites, depuis Cl. Bernard, pour obtenir, *in vitro*, la transformation du sucre en glycogène par l'intermédiaire du foie, ont échoué.

In vivo, par contre, le problème paraît résolu, malgré les très sérieuses critiques de Pavy et de Seegen sur les transformations possibles du glycogène en sucre.

C'est ainsi que le jeûne suffit à *un animal* pour transformer son glycogène en sucre. Inversement, après épuisement du glycogène, il suffit d'une injection de glucose pour le faire réapparaître dans les cellules hépatiques.

Certaines substances provoquent et favorisent cette transformation : c'est ainsi que la glycérine, le bicarbonate de soude, l'antipyrine augmentent la quantité de glycogène accumulée dans le foie. Nous pensons que l'extrait hépatique agit, en partie, d'après ce mécanisme.

Cette opinion est basée sur des expériences très nombreuses qui nous ont permis de fixer de manière assez exacte l'influence des extraits hépatiques sur les échanges hydrocarbonés. Nous possédions en effet une technique suffisamment précise pour nous permettre de comparer numériquement les résultats obtenus. Cette technique consiste essentiellement à injecter dans les veines du lapin, avec une vitesse donnée, une quantité donnée de glucose et à mesurer la quantité de glucose éliminée par l'urine. On connaît ainsi le *coefficient d'utilisation*. Nous nous sommes assurés, au préalable, par de nombreuses expériences de l'exactitude et de la fixité de la méthode, entre des limites données et nous avons déterminé les principales influences agissant sur l'utilisation plus ou moins grande du sucre.

Lorsqu'on suit la même technique, après injection ou ingestion d'extrait hépatique, on voit que l'élimination est sensiblement moindre et que, par là même, le coefficient d'utilisation est notablement relevé.

En effet, le rapport de la partie conservée du sucre total absorbé est en moyenne de 55 à 60 pour 100, avec des variations individuelles assez considérables. Le rapport d'élimination est donc de 40 à 45 pour 100. Après absorption d'extrait hépatique, ce

rapport d'élimination est abaissé très sensiblement. C'est ainsi que dans quelques-unes de nos expériences, il s'est, après injection intra-veineuse, abaissé à 17, 36, 16, 22, 6, 24, 9. 2, 10 pour 100. Après ingestion, l'effet est en général moins marqué, mais, très manifeste encore, le rapport s'abaisse à 20, 39, 21, 32, 11. 8, 45, 22. 32, 8, 34.5, 25, 12, 6, 30. 9 pour 100.

Parmi ces chiffres, les uns concernent des extraits crus, d'autres des extraits cuits; les uns des extraits frais, d'autres des extraits desséchés ou conservés; les uns des extraits aqueux, d'autres des extraits alcooliques, peptiques, papaïniques. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le foie frais, puis avec l'extrait du foie total. L'association des extraits hépatique et pancréatique nous a donné un rapport d'utilisation de 94 pour 100, un rapport d'élimination de 6 pour 100.

L'organisme offre donc, après opothérapie hépatique, une capacité plus grande pour le sucre.

Chez l'homme, nous avons étudié le même phénomène, en provoquant la *glycosurie alimentaire*, avec ou sans ingestion antérieure de foie. L'élimination du sucre. dans des expériences comparatives faites chez un même sujet, a été, après ingestion antérieure de foie, plus tardive, a duré moins longtemps, enfin la quantité de glucose éliminée a été moins considérable (1/2 à 1/3 en moins). L'absorption du foie par voie rectale s'est montrée un peu plus active que par voie stomacale; peut-être le principe actif est-il altéré par les sécrétions gastro-intestinales.

Enfin nous avons étudié les modifications que l'extrait hépatique fait subir aux *glycosuries toxiques* et *nerveuses*. A deux lapins de même poids, nous avons injecté, sous la peau, 9 centigrammes de phloridzine; l'un d'eux avait reçu préalablement, par la voie intra-veineuse, 12 centimètres cubes d'extrait aqueux de foie de porc. Or, l'animal ainsi traité n'a éliminé, dans les vingt-quatre heures suivantes que 62 centigrammes de glycose, tandis que le témoin en rendait 1 gr. 66.

A deux lapins de même poids également nous avons pratiqué la piqûre du plancher du quatrième ventricule, après avoir injecté dans les veines de l'un 12 centimètres cubes d'extrait de foie. Ce dernier n'a pas offert de glycosurie, tandis que l'autre, dans les vingt-quatre heures suivantes, éliminait 25 centigrammes de glycose.

Ces expériences, dont nous ne voulons d'ailleurs tirer aucune conclusion générale, sont en concordance avec les précédentes et tout cet ensemble de recherches expérimentales, dont on trouvera le détail dans nos notes successives à la Société de biologie et dans la thèse de notre élève Lamoureux, prouve à l'évidence l'action de l'extrait hépatique sur les glycosuries provoquées.

Ainsi, l'analyse expérimentale montre une action très nette de l'extrait hépatique sur les diverses fonctions du foie. Mais si l'on veut aller plus loin et chercher à isoler, physiquement ou chimiquement, les substances véritablement actives, on assiste à l'*émiettement* progressif des propriétés de l'extrait. L'isolement des globulines, des

nucléo-albumines, de l'*hépatéine* préparée suivant la méthode de Baumann, aboutit à des résultats partiels qui ne sont jamais aussi complets que ceux obtenus avec l'extrait total. Nous devons donc, jusqu'à nouvel ordre, utiliser l'extrait total, comme on utilise encore le sérum antitoxique total ou la macération de digitale.

Cette étude expérimentale nous a menés à une autre conclusion concernant le mode d'action des extraits hépatiques. Nous nous étions tout d'abord demandés, en raison des résultats obtenus par l'expérimentation *in vitro*, s'il ne s'agissait pas d'une action diastasique propre; mais il n'en est rien, tout au moins pour l'action glycogénique. L'extrait hépatique n'agit, d'après nos expériences, que par l'intermédiaire de la cellule hépatique; c'est sur elle seule que s'exerce son influence, et, d'ailleurs, cette action a besoin, pour se manifester, de l'intégrité de la cellule hépatique. L'opothérapie n'agit avec efficacité que si les cellules du foie peuvent être impressionnées et réagir à l'excitant que constitue l'extrait. L'action spécifique des extraits sur un organe n'est donc que l'exaltation des fonctions normales de cet organe. C'est à une conclusion identique que mènent d'ailleurs les résultats de l'observation clinique.

Emploi thérapeutique des extraits hépatiques. — L'opothérapie hépatique peut être utilisée d'une part dans les maladies propres du foie, d'autre part dans les maladies multiples dont les rapports avec le foie sont encore vagues, mal précisés et qui paraissent liées à un fonctionnement hépatique imparfait; ces maladies sont en partie les mêmes que celles groupées sous le nom de maladies par ralentissement de la nutrition. Enfin, on peut utiliser telle propriété des extraits hépatiques contre tel ou tel symptôme.

Maladies propres du foie. — Elles paraissent impressionnées d'une façon favorable par l'opothérapie hépatique. Mais on ne doit s'attaquer ni aux déchéances suraiguës, ni aux lésions anciennes et avancées. La glande doit pouvoir réagir à l'*excitant spécifique* que constitue l'extrait à son égard. De même, un myocarde trop malade ne réagit plus à la digitale.

Nous avons obtenu d'assez nombreux succès dans les maladies graves du foie. Dans deux cas de cirrhose avec troubles cérébraux, ceux-ci disparurent rapidement. Dans un cas d'ictère grave, au cours d'une cirrhose alcoolique, l'hépatéine conjura une première fois la crise; mais une nouvelle atteinte, survenue à l'occasion d'une grippe, après cessation du foie, emporta la malade un mois après. Chez une femme cirrhotique, entrée dans un état désespéré, avec le diagnostic d'ailleurs erroné de cancer du foie, l'ascite, l'ictère, l'état hémorragique, l'œdème des jambes, etc., disparurent rapidement. Lorsque cette malade, qui conserva par la suite un gros foie scléreux, cessait les extraits, l'ictère et les hémorragies récidivaient. Dans un autre cas de cirrhose atrophique avec ascite, l'extrait permit d'espacer les ponctions. Mais il est à côté de ces faits, dont nous pourrions allonger beaucoup la liste, bon nombre de cas de cirrhoses de Laënnec avancées et d'autres maladies graves du foie, où l'hépatothérapie échoue

Ce sont surtout les cas de *petite insuffisance hépatique*, qu'on observe au début des maladies du foie qui sont justiciables de l'opothérapie hépatique. Sous son action, on est frappé de voir céder, très rapidement, les signes de l'insuffisance hépatique : dans certains cas, l'indicanurie cessa pour réapparaître après suspensions du traitement; dans d'autres, la quantité d'urée, inférieure à la normale, augmenta brusquement sous l'influence du traitement ; dans d'autres, l'urobilinurie disparut; dans d'autres enfin, les glycosuries alimentaire et expérimentale ne parurent plus. En pareil cas, il est de règle de voir survenir une amélioration très nette des symptômes et de l'état général. Il s'agit donc là d'un traitement efficace et utile.

Diabète sucré. — Parmi les maladies dites par ralentissement de la nutrition, bon nombre semblent avoir rapport avec des troubles hépatiques et l'efficacité de l'opothérapie hépatique peut en être une preuve indirecte. C'est ainsi que la *goutte* nous a paru quelquefois bénéficier de la nouvelle thérapeutique, que celle-ci fut très efficace également dans divers affections cutanées (*eczema, vitiligo*), mais c'est surtout dans le diabète sucré que nous l'avons employée.

Il est hors de conteste, d'après nos recherches, comme d'aprés celles des différents auteurs qui ont bien voulu les répéter, que *l'extrait hépatique agit souvent avec énergie sur la quantité de sucre de certains diabétiques.*

Mais cette action, si nette, est loin d'être toujours semblable à elle-même; tantôt la glycosurie se supprime ou diminue rapidement, tantôt au contraire elle augmente sous l'influence du traitement, tantôt enfin elle ne subit aucune action, ou bien celle-ci ne se prolonge pas.

Ces résultats différents étaient difficilement explicables, lorsque nous fîmes nos premières recherches; mais actuellement l'étude de très nombreuses observations de diabétiques nous a permis de préciser le rôle du foie dans la production du diabète et d'admettre, en nous basant sur des arguments expérimentaux, cliniques et anatomiques, deux types morbides de diabète, liés l'un à l'hyperfonctionnement du foie, l'autre à l'hypofonctionnement. Ce sont ces deux types que nous avons désignés sous les noms de *diabète par hyperhépatie* et de *diabète par hypo- ou anhépatie.* L'opothérapie hépatique est venue apporter un argument de plus à cette conception et fournir un moyen de diagnostic permettant souvent de manière très simple de différencier les deux diabètes.

Les cas améliorés par l'opothérapie hépatique sont précisément ceux dans lesquels on peut retrouver des signes divers de l'insuffisance du foie : urobilinurie, indicanurie, hypoazoturie. Ces cas de diabète ont, généralement, une quantité minime ou modérée de sucre. Si l'on pratique l'examen fractionné des urines, la glycosurie augmente, après les repas elle diminue considérablement ou disparaît dans les périodes de jeûne. Enfin, on peut invoquer aussi les résultats de la glycosurie alimentaire et

son rythme d'élimination superposable à celui de la glycosurie provoquée chez les sujets atteints d'affections hépatiques avérées accompagnées d'insuffisance.

L'ingestion d'extrait hépatique dans ces faits agit de manière non douteuse. Elle diminue les signes d'insuffisance : l'urée augmente, l'urobilinurie et l'indicanurie peuvent disparaître, enfin, le sucre étant mieux retenu, la glycosurie diminue ou disparaît.

Le même phénomène s'observe d'ailleurs dans les cas, si proches parents des précédents, où le sucre n'apparaît que d'une façon intermittente, où l'insuffisance hépatique vis-à-vis des hydrates de carbone se traduit simplement par la glycosurie alimentaire provoquée que l'on peut empêcher grâce à l'ingestion d'extraits hépatiques.

Parmi les très nombreux exemples que nous avons publiés prouvant l'efficacité de l'extrait hépatique dans le diabète par anhépatie, nous nous bornerons à citer les suivants :

Chez un diabétique à gros foie, le sucre tomba en deux mois de 19 grammes à 0. Chez un autre, le sucre descendit de 24 grammes à 0. Un autre malade, à antécédents alcooliques, à gros foie et à grosse rate, avait 44 grammes de sucre par 24 heures ; le taux tomba successivement à 15, 14 et enfin 2 grammes; puis, l'extrait hépatique supprimé, le sucre remonta et oscilla entre 21 et 9 grammes; l'opothérapie reprise, le sucre disparut complètement. Un diabétique, éliminant d'une façon assez fixe 81 grammes de sucre, n'en a plus, après 7 jours de traitement, que 37 grammes; après 12 jours que 11 grammes. On cesse le traitement, le sucre remonte, en 2 jours, à 20 grammes; en 5 jours à 35 grammes. Une femme soignée à l'Hôtel-Dieu, avec menaces de gangrène diabétique du pied, avait un chiffre de sucre oscillant entre 124 et 160 grammes. Après ingestion d'extraits hépatiques, le sucre tomba, en 7 jours, à 67, puis à 58, 42, 38 grammes au bout de 23 jours. Le traitement suspendu, le sucre remonta, en 2 jours, à 48 grammes, puis à 64, et, 7 jours après, à 81 grammes; l'opothérapie reprise, le sucre baissa de nouveau à 56, 31, 29 grammes en 4 jours. La malade étant sortie de l'hôpital et ayant cessé le traitement, le sucre remonta progressivement à 109, puis à 202 grammes. Cet exemple est particulièrement démonstratif, puisque deux fois, la médication fit baisser la glycosurie et que, deux fois, l'interruption du traitement fut suivie d'une hausse du sucre. Dans un autre cas le sucre tomba progressivement de 75 grammes à 25 grammes, alors que l'urée augmentait au contraire de 11 à 25 grammes. Ainsi était doublement démontré le réveil des fonctions hépatiques.

Dans de très nombreux cas où le sucre ne dépassait pas 5 à 10 grammes par 24 heures, mais où les divers symptômes cliniques du diabète par anhépatie s'observaient, notamment les signes d'insuffisance (urobilinurie, indicanurie, hypoazoturie), nous avons vu quelques doses d'extrait de foie, avoir raison de la glycosurie et faire disparaître les signes d'insuffisance. C'est ainsi que chez une de nos malades l'urée monta de 17 gr. 18 à 31 gr. 03 en même temps que le sucre disparaissait et

que l'urobilinurie et l'indicanurie cessaient ou passaient à l'état de traces minimes.

Naturellement l'extrait hépatique n'est pas seul à provoquer ces effets thérapeutiques. Le régime lacté exclusif, le régime de Bouchardat, l'emploi des alcalins et notamment des eaux de Vichy peuvent amener les mêmes heureux effets, mais l'extrait hépatique semble posséder ici une activité plus rapide et plus constante ; il constitue la pierre de touche de cette forme de diabète et complète son autonomie pathologique.

Par contre, il est toute une série de cas, où la glycosurie n'est pas diminuée par l'opothérapie hépatique, où même elle est parfois augmentée. Or, l'analyse nous a montré que ce sont ceux dans lesquels n'existent pas de signes d'insuffisance hépatique, où la quantité d'urée est notablement augmentée, où la glycosurie est souvent considérable ; ce sont principalement ces cas qui sont héréditaires et familiaux ; ils semblent s'accompagner d'une suractivité fonctionnelle et parfois anatomique du foie.

Parmi les nombreux exemples que nous pourrions citer, un des plus nets est celui d'un malade atteint de cirrhose hypertrophique pigmentaire avec diabète par hypohépatie : sous l'influence de l'opothérapie hépatique (dix-neuf prises), la glycosurie s'éleva progressivement de 84 grammes à 115, 131 et 147 grammes par vingt-quatre heures. Dans un autre cas, après sept prises d'extrait hépatique le sucre montait de 96 grammes à 112 grammes par vingt-quatre heures. Chez un autre malade la glycosurie moins intense passait de 11 grammes à 26 grammes. Ce sont les faits de cet ordre sur lesquels, fréquemment, l'opothérapie pancréatique exerce une action favorable, diminuant notablement le taux de la glycosurie et celui de l'urée, alors qu'elle est sans action sur la première catégorie de diabète, sur le diabète par anhépatie.

Ces résultats opposés du traitement opothérapique hépatique et pancréatique sur les deux catégories de diabète sont assez nets pour pouvoir servir de pierre de touche au diagnostic. L'étude de l'opothérapie hépatique dans le diabète mène donc à une méthode de diagnostic fondée sur la thérapeutique que l'on peut désigner sous le nom d'*opodiagnostic*.

Les différents résultats de cette opothérapie sont d'ailleurs faciles à interpréter. Dans les cas de diabète par insuffisance hépatique, l'extrait tonifie la cellule et lui permet ainsi d'emmagasiner ou de transformer une plus grande quantité d'hydrates de carbone alimentaires. Dans le cas, au contraire, où la glycosurie provient d'un hyperfonctionnement hépatique, cet excitant spécifique exagère encore la fonction et par conséquent le trouble morbide.

Hémorragies. — L'étude expérimentale de l'extrait hépatique justifiait son emploi en clinique contre les hémorragies. Nous avons pu maintes fois nous rendre compte de son efficacité soit contre les *hémorragies symptomatiques des maladies du foie* avérées, soit dans les *hémorragies de causes variées*.

Nous pourrions relater divers exemples d'hémorragies survenues au cours de cirrhoses et suspendues momentanément ou d'une façon persistante, par l'opothérapie hépatique.

D'autre part, les hémorragies ne se rattachant pas à une affection du foie, dans lesquelles l'opothérapie hépatique nous a donné des résultats tout particulièrement favorables, sont les hémoptysies des tuberculeux. Divers faits de cet ordre ont été rapportés dans la thèse de notre élève Berthe. Mais depuis qu'elle a paru, nous en avons observé d'autres en grand nombre. Même les hémoptysies de la troisième période de la tuberculose sont généralement influencées d'une façon remarquable par l'extrait de foie : les tuberculeux, à coup sûr, meurent encore dans notre service d'hôpital, mais depuis l'emploi de l'extrait de foie comme hémostatique, il est tout à fait exceptionnel qu'ils succombent, comme antérieurement, à la période caverneuse, à des hémoptysies qu'aucun remède n'était capable d'arrêter.

En résumé, nos recherches expérimentales ont montré l'activité nette des extraits de foie sur la plupart des fonctions hépatiques; elles ont permis de constater le mécanisme de cette action qui consiste dans une *excitation spécifique* des éléments de l'organe même.

Nos recherches cliniques ont établi que l'opothérapie hépatique est une médication utile dans les maladies du foie, mais qu'en pareil cas son efficacité est d'autant plus grande que l'organe est encore partiellement capable de réagir aux excitants chimiques de l'extrait.

Dans le diabète sucré, l'opothérapie hépatique agit d'une façon très nette, en diminuant ou en supprimant la glycosurie lorsqu'il s'agit de diabète par anhépatie; il l'augmente au contraire ou au moins ne l'influence pas favorablement lorsqu'il s'agit de diabète par hyperhépatie. Ces résultats peuvent servir, non seulement au traitement mais encore au diagnostic différentiel. L'utilisation des extraits hépatiques dans le diabète donne donc lieu à deux méthodes : l'opothérapie d'une part, et d'autre part l'opodiagnostic.

Enfin l'extrait hépatique peut encore être employé à titre de médication symptomatique, dans les hémorragies notamment, surtout lorsqu'on peut trouver à leur origine un trouble des fonctions hépatiques.

EXTRAIT PANCRÉATIQUE

(N°s 174, 175, 258.)

L'utilisation des extraits de pancréas avait déjà, contrairement à l'opothérapie hépatique, suscité un certain nombre de travaux, lorsque nous en avons abordé l'étude. Mais les résultats obtenus étaient contradictoires. Si, dans certains cas de diabète, on

avait noté une amélioration plus ou moins sensible, le plus souvent on avait eu un échec complet.

Nous avons repris la question, parallèlement à celle de l'extrait hépatique. Nous avons employé l'extrait pancréatique soit par ingestion, soit par voie rectale. Le plus souvent nous avons associé les deux modes d'administration.

Par la voie buccale nous avons prescrit des capsules ou pilules de 0, 25 cntourées d'une enveloppe inattaquée par le suc gastrique. Par la voie rectale nous avons employé des suppositoires contenant de 50 centigrammes à 1 et 2 grammes d'extrait pancréatique.

Pour permettre à cette médication d'agir en temps utile, nous avons en général administré l'extrait pancréatique par voie buccale immédiatement avant le déjeuner et le dîner à la dose de 0,50 ; les suppositoires étaient prjs 1 heure avant les repas. Nous recommandions aux malades de garder le repos étendu jusqu'au moment des repas.

Nous avions été frappés dans nos premiers essais thérapeutiques d'obtenir dans deux cas une hausse considérable de la glycosurie sous l'influence de l'extrait pancréatique, alors que l'extrait hépatique avait amené une diminution notable. Dans un de ces cas, après l'échec de l'opothérapie pancréatique, l'extrait hépatique fut à nouveau donné avec succès.

Depuis, nous avons obtenu d'autres résultats plus encourageants : une malade avait 200 grammes de sucre et sa glycosurie n'était pas influencée par l'extrait hépatique; l'extrait pancréatique administré depuis lors amena une baisse de près de moitié. Chez cette malade, une crise de coliques hépatiques produisit également une baisse considérable et momentanée.

Dans un autre cas, concernant un diabète survenu chez un tuberculeux et dû vraisemblablement à une tuberculose du pancréas, il y avait 106 grammes de sucre par 24 heures et 29 grammes d'urée : après un traitement pancréatique poursuivi pendant dix jours, le sucre disparaît et l'urée tombe à moins de 20 grammes par 24 heures. Le traitement est suspendu : le sucre remonte à 50 grammes par jour. On reprend l'opothérapie pancréatique (par ingestion seulement) : le sucre disparaît à nouveau.

Un autre malade atteint d'un diabète intense, consécutif à une cirrhose hypertrophique alcoolique anascitique et résistant à la plupart des médications, avait 188 grammes de sucre par 24 heures. Après quinze jours de traitement pancréatique, le sucre tomba à 81 grammes. Mais chez ce malade les résultats furent ultérieurement moins nets, et l'action de l'extrait pancréatique a paru s'atténuer puis disparaître.

Dans un dernier cas, il s'agissait de diabète avec forte glycosurie, mais dans lequel celle-ci avait temporairement disparu. En revanche l'azoturie restait très marquée : 65 gr. 15 par 24 heures. Sous l'influence de l'extrait pancréatique, elle tombe à 47 gr. 60 par 24 heures.

Il y a donc des cas où l'extrait pancréatique agit sur le sucre des diabétiques, l'extrait hépatique restant impuissant et d'autres où l'extrait hépatique agit, l'extrait pancréatique restant sans effet ou même augmentant la glycosurie. Cette divergence dans les effets des deux extraits se retrouve d'ailleurs *expérimentalement* : après injection intra-veineuse de sucre et d'extrait pancréatique, le coefficient d'élimination est variable, souvent plus élevé que la moyenne, contrairement à ce que nous avons noté pour l'extrait hépatique.

L'influence antagoniste des deux extraits s'explique facilement par la conception du diabète que nous défendons. Tous les cas de diabète améliorés par l'extrait pancréatique répondent en effet au type du diabète par hyperhépatie, qu'il y ait ou non lésion du pancréas. L'opothérapie pancréatique agit donc en diminuant l'hyperfonctionnement hépatique. Inversement on conçoit que, dans les cas ou il y a diabète par anhépatie, l'opothérapie pancréatique puisse exagérer la glycosurie, en contribuant à augmenter l'insuffisance de la fonction glycogénique.

Nous sommes d'ailleurs loin de croire que toujours l'une ou l'autre de ces actions doive nécessairement s'exercer, mais il était important de préciser les cas où l'on peut espérer un résultat de l'extrait pancréatique et ceux où, inversement, il est inutile ou nuisible. Les assez nombreux faits que nous avons observés nous ont permis de conclure à cet égard nettement. L'extrait pancréatique est indiqué dans les cas de diabète par hyperhépatie et n'est indiqué que dans ceux-là. Il ne doit pas être administré dans les cas de diabète par anhépatie, tributaires au contraire de l'extrait hépatique.

Une telle *conclusion* est importante au point de vue thérapeutique ; au point de vue physiologique, elle ouvre la voie à toute une série d'études sur l'action antagoniste du foie et du pancréas.

EXTRAIT MÉDULLAIRE

Traitement de la chlorose par l'extrait médullaire. (Nos 158, 174, 175 et *Thèse d'Eliason*[1].)

Après Dixon Man, nous avons étudié, avec Garnier, l'action de la moelle osseuse dans la chlorose.

Nous l'avons aussi employée dans un cas d'anémie pernicieuse, mais elle ne nous a donné aucun résultat et n'a pas empêché le malade de mourir rapidement.

Nos essais ont porté sur cinq malades, dont deux prirent de la moelle osseuse fraîche à la dose quotidienne de 10 à 20 grammes et trois de l'extrait médullaire. Chez ces trois dernières, nous fîmes suivre l'opothérapie médullaire du traitement ferrugineux par le protoxalate de fer, de façon à pouvoir comparer l'effet des deux

1. Eliason, *Traitement de la chlorose*. Thèse Doct., Paris, 1898.

remèdes sur les mêmes sujets. En outre, nous reprîmes également l'étude de l'action du traitement ferrugineux employé seul. Dans ces conditions, nous pouvions nous former une idée de l'action de la moelle osseuse. L'examen clinique des malades était complété par l'examen du sang, lequel était répété à des périodes régulières; nous en fîmes 27.

La moelle osseuse, en nature, ne nous a donné que de médiocres résultats.

Chez une malade, avant le traitement, nous avions les chiffres suivants : N = 3 280 000. R = 1 108 000. G = 0,33. Après 18 jours de traitement, nous avions : N = 3 706 000. R = 1 347 000. G = 0,34.

Chez l'autre, nous avions avant le traitement : N = 3 348 000. R = 1 015 000. G = 0,30. Après 25 jours de traitement, nous avions : N = 3 565 000. R = 1 523 000. G = 0.42.

L'extrait médullaire nous a fourni des résultats meilleurs quoique encore faiblement dessinés.

Chez l'une de nos 3 malades, nous avions avant le traitement : N = 3 131 000. R = 985 000. G = 0,31. Après 28 jours de traitement nous avions : N = 3 906 000. R = 1 329 000. G = 0,34.

Nous mîmes à ce moment la malade au traitement ferrugineux; au bout de 2 mois, nous avions : N = 5 177 000. R = 3 022 000. G = 0,58.

Chez la deuxième malade, nous avions avant le traitement par l'extrait de moelle : N = 2 232 000. R = 718 000. G = 0,33. Au bout de 38 jours, nous avions : N = 3 286 000. R = 1 523 000. G = 0,46.

La malade fut mise à ce moment au traitement ferrugineux, et nous avions au bout d'un mois et demi : N = 4 216 000. R. = 2 770 000. G = 0,65.

Chez la troisième malade, enfin, nous avions avant le traitement : N = 2 976 000. R = 1 523 000. G = 0.51. Au bout de 33 jours, nous relevâmes : N = 4 588 000. R = 1 754 000. G = 0,38.

La malade fut mise alors au traitement ferrugineux et au bout de 33 jours nous notâmes : N = 5 239 000. R = 3 022 000. G = 0,57.

En somme, l'opothérapie médullaire s'est montrée manifestement inférieure au traitement ferrugineux. Non seulement nous avons relevé le fait chez les trois malades qui successivement prirent de l'extrait de moelle et du fer, mais encore nous l'avons corroboré par la comparaison des modifications apportées dans la composition du sang des malades qui, les unes, ne prirent que de la moelle, les autres, que du fer.

La moelle osseuse n'est pas dénuée d'effet, mais elle paraît agir lentement et plus sur le nombre des globules que sur leur richesse en hémoglobine; il faut déduire d'ailleurs de son actif les modifications heureuses que subit le sang du seul fait du repos. A l'exemple d'un grand nombre de médicaments, la moelle osseuse amène donc les modifications qui caractérisent la première phase de la réparation du sang, à savoir *la multiplication des hématies*, mais elle paraît incapable de produire *le perfectionnement des globules*, c'est-à-dire d'accroître leur teneur en hémoglobine; le fer lui est manifestement supérieur.

EXTRAIT OVARIEN

Traitement de la chlorose par l'extrait ovarien. (Nos 174, 175 et *Thèse d'Eliason*[1].)

Comme M. Jayle, nous avons obtenu d'excellents résultats de l'extrait ovarien dans les castrations chirurgicales et dans les troubles nerveux de la ménopause.

Nous avons aussi, après Fredeli, MM. Spillmann et Étienne, essayé cet extrait dans la chlorose, chez cinq malades qui en prirent chaque jour 0,20 ou 0,25. Les résultats obtenus ont été assez peu favorables.

Dans un cas même, le nombre des hématies diminua en 21 jours de 1 800 000 et le taux de l'hémoglobine de 500 000.

Dans les quatre autres cas, il y eut amélioration dans la composition du sang, mais une amélioration peu notable.

Chez l'une de ces malades, en 27 jours, le nombre des hématies augmenta de 200 000 et le chiffre exprimant de 500 000.

Chez une autre, en 11 jours, le nombre des hématies augmenta de 800 000 l'hémoglobine, et le taux de l'hémoglobine de 200 000.

Chez une troisième, en 38 jours, le nombre des hématies s'éleva de 1 million et le taux de l'hémoglobine de 700 000.

Enfin, chez la quatrième, en 86 jours, le nombre des hématies s'éleva de 800 000 et le taux de l'hémoglobine de 700 000.

Dans tous ces faits, le chiffre des globules, antérieurement au traitement, était assez élevé, voisin de la normale, l'hémoglobine au contraire très diminuée. Il s'agissait plus de perfectionner les hématies que d'en accroître le nombre. Il semble que l'extrait ovarien, comme l'extrait médullaire, et comme tous les médicaments qui ont été proposés pour le traitement de la chlorose, soient incapables, hormis le fer, d'accomplir cette besogne de perfectionnement.

Les résultats du traitement ovarien, dans la chlorose, comportent d'ailleurs, outre une conclusion thérapeutique, une déduction théorique relative à la nature de la maladie traitée. L'on a incriminé l'insuffisance ovarienne d'être la condition pathogénique de la chlorose : si le vieil adage est exact, cette hypothèse est bien atteinte.

SÉRUM ANTISYPHILITIQUE

(No 99 et *Thèse de Lambert*[2].)

L'hypothèse d'un mécanisme unique d'immunisation et de guérison pour toutes les maladies infectieuses a conduit un grand nombre de médecins à appliquer au traite-

1. Eliason, *loc. cit.*
2. Lambert, *Étude critique sur la sérothérapie dans la syphilis.* Thèse Doct., Paris, 1897.

ment de ces différentes maladies les principes de la méthode sérothérapique. La syphilis nous a semblé justiciable, elle aussi, de cette méthode et bien qu'une énorme difficulté s'offrît tout d'abord à nos recherches, — l'ignorance absolue du microbe pathogène et des moyens de le cultiver, — nous avons néanmoins tenté d'obtenir un sérum immunisateur et curatif.

Antérieurement à nos recherches, poursuivies avec le concours de Fournier et relatées dans la thèse de notre ami Lambert, plusieurs auteurs (professeur Fournier et Feulard, Tommasoli, Mazza, etc.) avaient employé contre la syphilis le sérum naturel d'animaux divers, sans résultat appréciable du moins en ce qui concerne l'évolution même de la maladie.

Un autre procédé sérothérapique : l'injection, pendant les premières périodes de la syphilis, de sérum provenant de syphilitiques à des périodes plus avancées, avait été mis en œuvre par Pellizzari. L'espèce d'immunisation que présentent d'ordinaire les syphilitiques pour les accidents d'une période antérieure à celle où ils sont parvenus, l'impossibilité, par exemple, d'une infection nouvelle, d'un chancre nouveau, justifiaient la tentative de Pellizzari. Les résultats ne répondirent pas à son attente. Si, en effet, les manifestations existant au moment du traitement diminuèrent d'intensité et de durée, la syphilis n'en continua pas moins, chez les malades, son évolution régulière.

Au début de nos recherches nous avons tenu à répéter les expériences de Pellizzari.

Le sérum nous fut fourni d'une part par un tabétique, ancien syphilitique, dans un état général aussi satisfaisant que possible, et, d'un autre côté, par un ancien syphilitique ayant eu des gommes et également dans un excellent état général.

Le traitement fut commencé le 3 novembre 1894, chez un malade qui entrait à l'hôpital avec les lésions suivantes: deux chancres infectants, l'un muqueux, l'autre cutané, très volumineux, très indurés, datant de quarante-cinq jours; adénopathie inguinale double, volumineuse; éruption maculo-papuleuse généralisée, très intense au tronc, plus discrète sur les membres et la face; quelques éléments varicelliformes, d'autres papulo-croûteux; céphalalgie nocturne intense; douleurs osseuses et articulaires; un peu de fièvre vespérale; anémie assez prononcée. Le malade n'avait suivi jusqu'alors aucun traitement.

Les injections de sérum furent commencées le 3 novembre: en voici le tableau détaillé : 3 novembre, 25 cc.; 4 novembre, 30 cc.; 5 novembre, 30 cc.; 7 novembre, 20 cc.; 9 novembre, 54 cc.; 13 novembre, 30 cc.; 16 novembre, 35 cc.; 19 novembre, 35 cc.; 23 novembre, 45 cc.; au total, 304 cc. de sérum en vingt jours. Comme on le voit, nous avions dépassé et largement les doses employées par Pellizzari

Les injections étaient pratiquées, avec toutes les précautions nécessaires, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antérieure de l'abdomen. Aucune d'elles ne

fut suivie d'accidents locaux ni généraux. La température resta normale; il n'y eut pas une seule papule d'urticaire.

Voici maintenant les effets thérapeutiques : le 5 novembre, la céphalalgie, les douleurs osseuses avaient disparu, le sommeil et l'appétit étaient bons, la température normale; les chancres commençaient à se cicatriser; ils étaient simplement pansés avec de la gaze salolée.

Le 12 novembre, les chancres étaient complètement cicatrisés; l'état général était devenu excellent et l'éruption commençait à se modifier : les papules étaient moins saillantes, les éléments varicelliformes avaient disparu.

Au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen, dans la région où les injections étaient pratiquées, la roséole avait disparu et les éléments papuleux, dont on avait noté exactement le siège, l'aspect, les dimensions, s'étaient complètement affaissés, ne laissant après eux qu'une macule brunâtre qui disparut un peu plus tard. Cette action locale était extrêmement nette, beaucoup plus nette même que celle de piqûres de sublimé à 1/100e et à 1/200e que nous pratiquions à la même époque chez d'autres syphilitiques porteurs d'éléments papuleux. Nous retrouverons cette action locale chez des malades traités par le sérum d'animaux inoculés.

Le 25 novembre, le malade sortait de l'hôpital ne présentant plus d'éléments papuleux; mais la roséole n'avait pas complètement disparu : elle était encore nette lorsque le malade revint nous voir sept ou huit jours plus tard.

Donc, amélioration de l'état général, disparition rapide de l'anémie, de la céphalalgie, des douleurs osseuses et articulaires, retour du sommeil et de l'appétit, amendement manifeste de l'éruption généralisée, enfin disparition totale de cette éruption dans les régions au centre desquelles les injections étaient pratiquées, tels sont les résultats certainement appréciables, mais néanmoins très insuffisants, que nous a donnés la méthode de Pellizzari.

L'insuffisance des résultats tient sans doute ici à l'insuffisance d'antitoxines contenues dans le sérum sanguin des syphilitiques. Les résultats ont été d'ailleurs également négatifs et probablement pour la même raison, dans plusieurs autres maladies infectieuses traitées par la même méthode (fièvre typhoïde, par exemple, traitée par les injections d'un sérum de typhique en convalescence).

Un troisième procédé de sérothérapie, qui, celui-ci, a fait ses preuves, consiste à immuniser fortement un animal contre une maladie infectieuse puis à employer son sérum chez des individus atteints de cette maladie.

Nous avons appliqué ce procédé au traitement de la syphilis. Les animaux sont simplement réfractaires à l'infection syphilitique; mais, en raisonnant par analogie, on pouvait admettre la possibilité de leur conférer, en outre, un pouvoir immunisateur et curatif. On sait, par exemple, que la poule qui est tout à fait réfractaire au

tétanos peut fournir, après l'injection d'une certaine quantité de cultures du bacille de Nicolaïer et des toxines qu'il sécrète, un sérum anti-tétanique préventif et curatif.

Nos recherches étaient déjà commencées lorsque, d'une part, nous apprîmes que, déjà en 1893, Mazza avait eu l'idée d'injecter à différentes reprises à l'animal fournisseur de sérum des doses de 10 et 20 centimètres cubes de sang provenant de syphilitiques à la période « latente », et lorsque, d'autre part, le professeur Charles Richet, MM. Héricourt et Triboulet vinrent annoncer à la Société de biologie les résultats que leur avait donnés dans deux cas un procédé sérothérapique analogue.

Dans les tentatives que nous avons faites pour conférer aux animaux un pouvoir immunisateur et curatif, nous avons, ainsi que nous le disons plus haut, raisonné par analogie, et procédé d'après les principes appliqués à d'autres maladies infectieuses dont les microbes sont connus. L'agent pathogène de la syphilis est encore ignoré, il est vrai, mais nous savons où il se trouve et en grande quantité. La contagiosité du chancre infectant, des éléments éruptifs et du sang à la période secondaire démontre la présence de ce micro-organisme dans ces divers milieux.

Ce sont ces milieux que nous avons empruntés à des syphilitiques qui n'avaient encore suivi aucun traitement. Désireux de savoir si l'un d'eux était capable de se montrer plus actif que les autres, nous les avons inoculés séparément à certains animaux et simultanément à l'un d'entre eux.

Ces animaux se répartissent ainsi en trois séries :

1° Une chèvre et un chien ont reçu en injections sous-cutanées du sang de syphilitiques en pleine période secondaire. La chèvre a reçu, dans l'espace de cinquante jours et en dix fois, 180 grammes de sang; le chien, 170 grammes en huit fois et dans l'espace de quarante-cinq jours;

2° Une chèvre a reçu en deux mois neuf chancres syphilitiques qui lui ont été insérés sous la peau;

3° Un chien a reçu, en moins de trois mois, quatre chancres, deux papules et en quatre fois 120 grammes de sang, dont 60 dans le péritoine.

Ces trois séries d'animaux nous ont fourni des sérums (sérums I, II, III) dont nous avons comparé attentivement l'action sur les différents malades auxquels ils ont été injectés. Mais, ainsi que le démontrent nos observations, ils semblent avoir une valeur à peu près égale : avec chacun d'eux nous avons eu à enregistrer des succès et des insuccès.

Les malades que nous avons traités sont au nombre de 17.

Ils se divisent en deux catégories : dans la première se rangent ceux qui subissaient en même temps le traitement classique ou qui venaient de le subir; dans la seconde, ceux qui n'avaient suivi aucun traitement spécifique ou qui n'avaient pris du mercure ou de l'iodure de potassium qu'à une époque très éloignée.

La première catégorie comprend 7 malades : chez la plupart, le sérum sembla produire une amélioration plus ou moins notable; mais il est difficile, on le comprend, de discerner, dans ces cas, l'effet du traitement ordinaire et l'action du sérum. Celle-ci cependant a été particulièrement nette, d'une part, chez une femme à laquelle on injecta une faible dose du sérum III et, d'autre part, chez un homme qui reçut une assez forte quantité du sérum II.

Chez la femme, le traitement spécifique administré pendant un mois environ n'avait amené aucune amélioration appréciable, aucune diminution dans l'intensité d'une éruption roséolique et papuleuse généralisée. Pendant le cours même du traitement se produisaient, par poussées, de nouveaux éléments papuleux. Il y avait, en outre, une adénopathie volumineuse, des plaques muqueuses amygdaliennes, de l'alopécie. On fit alors à la malade, après avoir interrompu le traitement spécifique, une injection de 4 centimètres cubes du sérum III; quarante-huit heures après, la roséole avait presque complètement disparu et les éléments papuleux s'étaient affaissés; cette brusque modification dans l'allure de la syphilis étonna profondément ceux qui furent à même de la constater. Malheureusement, la malade n'accepta pas d'autres injections. Un mois après, elle avait de nouvelles poussées papuleuses, malgré le traitement mercuriel auquel elle avait été de nouveau soumise.

L'homme présentait un chancre induré du sillon balano-préputial et un chancre induré du méat, une roséole généralisée, quelques papules disséminées, une adénopathie inguinale et cervicale volumineuse, une céphalalgie intense et continuelle. Deux injections du sérum II, de 9 centimètres cubes chacune, à cinq jours d'intervalle, amenèrent rapidement la cicatrisation des chancres, une diminution notable de la roséole et de l'adénopathie, la disparition des éléments papuleux et de la céphalalgie, enfin, une grande amélioration de l'état général. Ce malade avait déjà subi un traitement mercuriel pendant une dizaine de jours deux mois auparavant.

Dans la deuxième catégorie, on compte 10 malades : les uns semblent n'avoir retiré aucun bénéfice des injections de sérum; d'autres ont été, au contraire, plus ou moins améliorés.

Parmi les premiers se trouve un malade qui présentait, à son entrée à l'hôpital, trois chancres du prépuce cicatrisés, une roséole confluente dont les éléments formaient un relief assez prononcé, enfin de la céphalalgie nocturne. En l'espace de vingt jours ce malade reçut 48 centimètres cubes du sérum I, en sept injections. Bien que la roséole ait pâli, que les éléments saillants se soient affaissés, surtout au niveau des injections, que l'état général se soit amélioré et que la céphalalgie ait disparu, les résultats doivent néanmoins être regardés comme à peu près négatifs, puisque l'éruption a persisté.

Il en est de même pour un second malade, chez lequel, avec la disparition complète de la céphalalgie et de douleurs osseuses et articulaires assez intenses, on constata

la persistance d'une roséole généralisée, à taches saillantes, malgré l'injection de 16 centimétres cubes du sérum II, en deux fois, à cinq jours d'intervalle.

Enfin chez un troisiéme, une injection de 4 centimètres cubes du sérum III n'amena pas la moindre modification d'une roséole papuleuse généralisée.

Chez 5 autres malades, l'action favorable des sérums antisyphilitiques s'est manifestée d'une façon nettement appréciable.

L'un d'eux, porteur d'un chancre géant du scrotum, d'une roséole et de quelques papules, a vu son chancre se cicatriser, les papules s'affaisser et la roséole disparaître complètement après l'injection, en quatre fois et dans l'espace de six jours, de 10 centimètres cubes du sérum III. La roséole s'était effacée d'abord au niveau de la partie latérale droite de l'abdomen, dans la région où le sérum était injecté.

Un autre, syphilitique depuis deux mois environ, présentait une roséole peu intense, des plaques érosives confluentes des bourses et de la face inférieure de la verge et des plaques muqueuses buccales; il reçut 8 centimètres cubes du sérum II en une seule injection, et huit jours aprés tout avait disparu.

Chez le troisiéme, une roséole généralisée, des plaques érosives des bourses, des papules végétantes du sillon génito-crural, des plaques muqueuses buccales et anales, une céphalalgie intense disparurent rapidement à la suite de deux injections du sérum III (14 centimétres cubes). L'adénopathie inguinale, assez volumineuse, avait beaucoup diminué.

Chez le quatriéme, le succès a été aussi complet que possible : ce malade présentait une roséole généralisée, des plaques muqueuses confluentes du gland et du prépuce, des plaques muqueuses anales, des papules végétantes du sillon génito-crural, enfin, une laryngopathie intense. En dix jours il reçoit 20 centimètres cubes du sérum I en trois injections; au moment où on fit la troisième, tous les accidents précédemment énumérés avaient disparu et l'état général était des plus satisfaisants.

Le cinquième malade, enfin, syphilitique depuis cinq ans, était atteint de gommes ulcérées nombreuses et profondes, ayant débuté un an auparavant; il n'avait suivi aucun traitement depuis les premiers accidents. Il reçut en deux injections, à trois jours d'intervalle, 9 centimètres cubes du sérum III : quelques jours aprés, les ulcérations commençaient à bourgeonner; la cicatrisation fut assez rapide. Il faut dire, il est vrai, que le repos, les soins de propreté, les pansements boriqués que ce malade trouva à l'hôpital, contribuèrent sans doute pour une large part à la guérison de ces ulcérations.

Chez un sixième malade, 15 centimétres cubes du sérum I firent rapidement cicatriser un chancre infectant du sillon balano-préputial.

Chez un septième enfin, présentant des syphilides circinées psoriasiformes, deux injections de 6 centimètres cubes chacune du sérum II amenèrent de notables modifications des lésions. Mais ces deux malades n'ont pu être suivis et traités assez

longtemps pour que l'on puisse juger de l'action exercée chez eux par la sérothérapie.

En résumé, l'action des sérums que nous avons employés s'est manifestée, dans un certain nombre de cas, par une amélioration de l'état général, une reprise des forces, la disparition de la céphalalgie, des douleurs osseuses et articulaires, par l'atténuation ou même la disparition des éruptions cutanées et des lésions des muqueuses.

Nous pouvons ajouter que quelques malades que nous avons suivis pendant plusieurs années après la cessation du traitement n'ont pas présenté de manifestations syphilitiques nouvelles.

Il en est ainsi, en particulier, d'un jeune homme que nous avons traité au début de l'année 1895 et qui présentait un chancre induré du sillon balano-préputial, une adénopathie inguinale typique, une roséole assez intense, et une splénomégalie notable. Ces accidents cédèrent rapidement aux injections du sérum III et depuis cette époque (1901), la syphilis ne s'est accusée chez lui par aucun phénomène et l'état général est demeuré constamment des plus satisfaisants.

Mais de tels résultats n'ont pas été obtenus constamment, et plusieurs fois, malgré de larges injections, l'insuccès a été plus ou moins complet.

On conçoit l'hésitation du jugement en présence de faits aussi contradictoires, d'autant qu'aucun des essais analogues entrepris après nous en tous pays, par de nombreux auteurs, n'a été plus démonstratif.

Mais, si nos recherches ne comportent aucune conclusion ferme, peut-être quelques-unes d'entre elles autorisent-elles cependant l'espoir que la méthode sérothérapique donnera, dans le traitement de la syphilis, des succès véritables, du jour où la connaissance de l'agent pathogène et des moyens de le cultiver permettront une application plus régulière, et plus facile, des principes de cette méthode.

SÉRUM ANTITUBERCULEUX.

(N°s 51, 61, 150, 255.)

Pendant plus de six ans, avec Cadiot et Roger, nous avons poursuivi des recherches sur le traitement de la tuberculose.

Lorsque nous eûmes constaté ce fait, qui avait échappé à Rivolta et à Maffucci et qui, depuis, a été confirmé par divers expérimentateurs, que la tuberculose des gallinacés, contrairement à la tuberculose humaine, est plus active pour le lapin que pour le cobaye, que chez ce dernier animal, ou bien elle ne produit aucune lésion, ou bien elle donne lieu à un abcès local, ou bien elle suscite quelques rares tubercules qui évoluent vers la transformation fibreuse, c'est-à-dire vers la guérison, nous eûmes l'idée de rechercher si, du moins, l'inoculation du bacille des gallinacés n'avait

pas pour conséquence d'immuniser le cobaye vis-à-vis de la tuberculose humaine. Or, nous constatâmes rapidement qu'il n'en était rien : les cobayes préalablement inoculés avec la tuberculose des gallinacés succombaient rapidement quand, ultérieurement, on leur inoculait la tuberculose humaine.

Des expériences semblables aux nôtres furent faites bientôt après par le professeur Charles Richet et M. Héricourt, qui, pour se rapprocher des conditions expérimentales qui intéressent particulièrement l'homme, inoculèrent successivement au singe la tuberculose aviaire et la tuberculose humaine.

Ultérieurement, abandonnant la *bactériothérapie* pour la *sérothérapie*, nous cherchâmes à tirer parti des notions auxquelles nous avaient conduits nos travaux sur la tuberculose des oiseaux.

Ayant reconnu, d'une part, que les gallinacés sont presque réfractaires à la tuberculose humaine, d'autre part, qu'il suffit de les *mammifériser*, c'est-à-dire de leur injecter du sérum de mammifère pour leur faire perdre leur immunité, nous recherchâmes l'influence exercée sur l'évolution de la tuberculose humaine inoculée au cobaye par des injections préalables ou concomitantes de sérum de gallinacés. L'influence nous parut nulle ou défavorable.

C'est alors que nous entreprîmes la dernière et la plus longue de nos séries expérimentales.

Nous cherchâmes par des injections réitérées de bacilles tuberculeux humains à développer dans le sérum des gallinacés des propriétés antibacillaires. Comme sujet d'expériences, nous choisîmes le dindon, en raison de sa taille et par suite de la grande quantité de sérum qu'il peut fournir et aussi en raison de sa résistance. Après de multiples inoculations, nous laissions reposer les animaux, puis, après nous être assurés que leur sang ne contenait pas ou plus de bacilles, nous les saignions par intervalles. Le sérum qu'ils nous fournissaient servait à traiter préventivement des cobayes, qui, ultérieurement, étaient tuberculisés ou bien à traiter, dans un but curatif, des cobayes qui, antécédemment, avaient été tuberculisés.

Les résultats que nous avons obtenus ont varié; mais, à coup sûr, certaines séries de dindons nous ont fourni un sérum actif et exerçant manifestement, comme le prouvaient des animaux témoins, une action retardante sur la marche de la tuberculose.

Comme on le voit, nos tentatives ne nous ont pas encore menés près du but; mais elles nous ont du moins permis parfois de l'apercevoir.

MASSAGE DIRECT DU FOIE.

(N° 257 et *Thèse de De Frumerie*[1].)

Les indications du massage se multiplient chaque jour et chaque jour le *massage médical* prend en thérapeutique une place plus large. Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible de faire bénéficier les hépatopathes des services qu'il rend et si au *massage abdominal* n'agissant sur le foie qu'*indirectement*, il ne serait pas possible d'adjoindre ou de substituer des manœuvres *directes*. Nous avons trouvé en M. de Frumerie le praticien qui nous était nécessaire pour explorer ce champ encore indéfriché de la thérapeutique. Grâce à son concours, nous pouvons d'ores et déjà fixer la technique du massage direct du foie, en signaler les effets heureux et défavorables, en préciser les indications et contradictions.

Technique. — Cette technique a été décrite tout au long dans la thèse de M. de Frumerie. L'*effleurage* en est la manœuvre initiale; agissant superficiellement il ne peut intéresser qu'une minime partie du lobe droit et une portion un peu plus grande du lobe gauche du foie. Il se fait au-dessus du bord costal gauche que l'on suit de près et en agissant dans les deux sens; on augmente un peu la pression au creux épigastrique là où le foie est le plus accessible.

L'*écrasement* se pratique ensuite, en pénétrant à la faveur des inspirations profondes jusqu'à la face antérieure puis à la face inférieure du foie. L'habitude permet au masseur qui pratique cette manœuvre de faire disparaître ses doigts presque entièrement sous le rebord costal, même chez les sujets à paroi résistante et d'avoir ainsi sous la main la face inférieure de l'organe sur laquelle il peut agir plus ou moins énergiquement (*pétrissage*).

M. de Frumerie a également fixé d'autres manipulations susceptibles d'être pratiquées et notamment celles qu'il décrit sous le nom de *vibrations*.

Quelle que soit d'ailleurs la manœuvre employée, ces recherches permettent d'affirmer la possibilité d'agir directement sur le foie et les voies biliaires par le massage.

But et effets. — Le massage direct du foie peut, *a priori*, agir soit sur la circulation intra-hépatique viciée, soit sur la circulation biliaire entravée, soit enfin sur les troubles fonctionnels de la cellule hépatique. Ce sont ces divers effets que nous avons recherchés chez une série de malades atteints d'affections hépatiques diverses.

Effets sur la circulation hépatique, sur le cœur et la circulation générale. — Pour nous rendre compte de ces effets, nous avons fait pratiquer avec prudence le massage

1. De Frumerie, *Le massage direct du foie*. Thèse Doct., Paris, 1901.

direct du foie, soit, dans des cas de cirrhoses veineuses ou biliaires avec gêne de la circulation portale plus ou moins marquée, soit dans des cas de congestions passives du foie d'origine cardiaque. Nous avons recherché les effets du massage sur la circulation intrahépatique même, sur la circulation générale, sur la circulation portale.

Les effets sur la circulation intrahépatique elle-même semblent assez constants et le plus souvent la diminution de volume du foie, sous l'influence du massage direct, est venue démontrer cet effet favorable.

Quant aux effets sur la circulation générale et la circulation portale, ils ont été tantôt favorables, tantôt défavorables; dans les deux cas l'influence du massage a paru évidente.

La polyurie (ou tout au moins le retour des urines au chiffre normal) a été en effet assez régulièrement constatée dans les cirrhoses soumises au massage et elle a paru en rapport avec l'amélioration du trouble circulatoire et la diminution de volume du foie, mais dans d'autres cas c'est au contraire le désordre de la circulation générale que nous avons constaté du fait de l'emploi du massage direct et par deux fois nous avons noté l'apparition de véritables crises d'asystolie provoquées par le massage. Chez une malade atteinte de cirrhose avec ictère d'origine syphilitique, le massage semble avoir déterminé une crise d'asystolie réflexe, analogue à celles qui ont été signalées dans les diverses affections gastriques ou hépatiques; cette malade en effet presenta, après une dizaine de séances de massage, des symptômes asystoliques très nets (tachycardie, œdème des membres inférieurs, pouls veineux jugulaire, etc.); la crise d'asystolie céda d'ailleurs rapidement après la cessation du massage. Dans un autre cas encore, concernant un emphysémateux avec insuffisance tricuspidienne et congestion passive du foie, le massage hépatique (pratiqué alors que les phénomènes asystoliques avaient depuis longtemps cessé, mais que le volume du foie tardait à redevenir normal) semble avoir amené la réapparition des symptômes asystoliques. Ces deux cas, dont le premier révèle la production par le massage d'une variété nouvelle d'asystolie réflexe, montrent combien le massage hépatique doit être prudent, et comment il convient de le cesser dès que l'on voit survenir des troubles circulatoires indiquant une action trop énergique.

Mais c'est surtout l'action sur la circulation portale qu'il était intéressant d'étudier. Les éléments d'appréciation eussent fait à peu prés complétement défaut sans le nouveau signe précoce d'hypertension portale que nous avons décrit avec Lereboullet sous le nom d'*opsiurie*.

Ce signe, fourni par l'examen fractionné des urines, consiste dans le retard de l'élimination aqueuse de l'urine, qui, au lieu d'avoir son maximum dans la période digestive, le présente dans la période de jeûne. La recherche de ce signe précoce d'hypertension portale aux diverses phases du traitement permet de se rendre compte des effets du massage du foie. Un des cas les plus nets est celui que rapporte M. de Frume-

rie. Il s'agissait d'un malade atteint de cirrhose pigmentaire palustre et qui, porteur d'un très gros foie avec opsiurie très nette à son entrée à l'hôpital, a été très amélioré par le massage direct du foie. Les dimensions verticales de l'organe ont en effet diminué de 4 à 5 centimètres à la suite d'une dizaine de séances de massage et l'opsiurie a complètement disparu. D'autres cas semblables nous ont permis de conclure à l'action favorable du massage direct du foie sur la circulation portale.

Mais il n'en va pas toujours ainsi et parfois, au contraire, le massage semble exercer une action fâcheuse sur cette circulation. C'est ainsi que dans deux cas, l'un de cirrhose biliaire avec hypertension portale manifeste, l'autre de cirrhose alcoolique, le massage a semblé favoriser la production d'hémorragies gastro-intestinales.

Effets sur la circulation biliaire. — Dans les quelques cas d'ictère lithiasique et d'ictère catarrhal, où nous l'avons fait pratiquer, les résultats n'ont été démonstratifs ni dans un sens ni dans l'autre, mais le massage direct du foie semble *a priori* susceptible d'exercer une influence utile en favorisant la chasse biliaire.

Effets sur les fonctions du foie. — Nous avons ailleurs insisté sur les troubles fonctionnels du foie et leur division possible en troubles d'hypo- ou d'hyperfonctionnement et en viciation fonctionnelle, soit en *hyperhépatie*, *anhépatie* et *parhépatie*. Le massage hépatique a été pratiqué dans des cas répondant à ces trois types. C'est dans l'anhépatie qu'il paraît appelé à rendre des services, en stimulant l'activité de la cellule hépatique. Il a paru notamment efficace contre quelques cas de diabète par anhépatie, réserve faite toutefois de la possibilité de l'intervention d'autres facteurs; dans un cas où avant le massage il y avait 8 gr. 88 de sucre et 26 gr. 88 d'urée, le sucre avait disparu après quelques séances de massage et l'urée était remontée à 32 grammes. Par ses effets sur la glycosurie et l'azoturie, le massage direct du foie semble donc se comporter comme un stimulant des fonctions du foie.

Indications et contre-indications. — Les résultats que nous venons de résumer montrent, qu'à condition d'être pratiqué avec prudence, le massage du foie peut être employé avec avantage dans un certain nombre d'affections hépatiques.

Il semble devoir amener de bons résultats dans tous les cas où il y a gêne portale persistante démontrée par l'*opsiurie* : il peut être pratiqué dans certains cas de *congestion passive* du foie d'origine cardiaque, dans certains cas de *cirrhose veineuse* avec ou sans ascite, de *cirrhose biliaire*, et même de *cirrhose pigmentaire*. Sans doute, dans tous ces faits, on ne peut espérer obtenir une rétrocession marquée de tous les symptômes, mais on peut voir survenir une diminution très nette du volume du foie et la disparition de l'opsiurie montre que l'on a agi sur la circulation portale.

La *lithiase biliaire*, certains cas d'*ictère catarrhal* peuvent être justiciables du massage direct du foie qui, en facilitant la chasse biliaire, peut aider à l'atténuation des symptômes et favoriser la guérison.

Enfin, certaines maladies, à l'origine desquelles on peut invoquer un trouble fonctionnel du foie et parmi lesquelles le *diabète* doit être placé au premier rang, semblent justiciables du massage direct du foie; c'est ainsi que plusieurs cas de *diabète par anhépatie* soumis au massage direct du foie ont été nettement améliorés; en revanche cette méthode thérapeutique semble moins applicable dans le *diabète par hyperhépatie*. La *goutte* pourrait sans doute aussi, dans quelques cas, être justiciable du massage isolé du foie.

En regard de ces affections où l'on peut espérer une amélioration réelle et auxquelles on peut joindre la *cholémie simple familiale*, dans les cas où elle s'accompagne d'hypertrophie du foie, se placent toute une série d'autres états pathologiques où le massage est nettement contre-indiqué et pourrait même être dangereux : *kystes hydatiques du foie, abcès du foie, cancers du foie, cirrhoses graisseuses* de divers types, etc. D'ailleurs, même dans les cas où l'on peut retirer avantage du massage direct, il va de soi qu'il convient de surveiller de près les malades, afin de le cesser au moindre trouble indiquant que ce traitement est mal supporté et qu'on doit se rappeler la possibilité d'accidents du fait de son emploi (asystolie, hémorragies gastro-intestinales, etc.).

L'étude du massage direct du foie, quel que soit l'avenir réservé à cette méthode, nous a en tout cas montré qu'il y avait là une arme thérapeutique intéressante et digne d'être employée assez fréquemment, en raison de ses effets sur la circulation portale et sur l'activité fonctionnelle du foie.

ACTION DE DIVERS MÉDICAMENTS SUR LE CHIMISME GASTRIQUE.

(N°s 67, 69, 88 et *Thèse de Modiano*[1].)

Nous avons étudié l'action de divers médicaments et principalement celle du bicarbonate de soude, de l'acide chlorhydrique et de l'acide lactique sur le chimisme gastrique à l'état normal et à l'état pathologique.

Nos expériences sur le chimisme gastrique normal ont été faites chez le chien, les autres chez l'homme.

Avant nous déjà, quelques tentatives du même ordre que les nôtres avaient bien été faites, mais combien frustes et rudimentaires!

En possession d'une nouvelle méthode d'analyse du suc gastrique, celle de MM. Hayem et Winter, nous avons pu, enfin, aborder avec fruit de tels sujets.

Les résultats par nous obtenus furent d'abord mentionnés à la Faculté, par le professeur Hayem, dans son cours de 1891-1892, puis insérés dans son livre sur la *médication antidyspeptique* avant d'être publiés par nous-mêmes.

1. Modiano, *Recherches sur l'action du bicarbonate de soude et de l'acide lactique sur le chimisme stomacal des dyspeptiques*. Thèse Doct., Paris, 1894.

Action du bicarbonate de soude sur le chimisme gastrique.

Action sur le chimisme gastrique normal. — Nos recherches ont été faites sur un chien auquel nous avons pratiqué une fistule gastrique. Elles ont été poursuivies pendant deux années sur le même animal, dont la santé est demeurée constamment excellente.

Nous avons varié nos expériences, en introduisant dans l'estomac des eaux alcalines naturelles (eau de Vichy, source des Célestins; eau de Saint-Yorre, source Saint-Louis n° 1) et des eaux artificielles d'un faible titre (5 gr. 105 de bicarbonate de soude par litre), et d'un titre élevé (20 grammes de bicarbonate par litre), en les administrant seules ou en faisant ingérer simultanément, antérieurement, ou postérieurement, de la viande.

L'eau a été introduite dans l'estomac par la voie fistulaire, à la dose de 400 grammes, lorsqu'elle a été donnée seule; dans le cas contraire, sa quantité a été réduite à 200 grammes et un égal poids de viande de bœuf a été administré.

Chaque expérience a été faite dans des conditions identiques, au commencement de l'après-midi, l'animal n'ayant pris dans la matinée aucune nourriture.

Le contenu gastrique a été extrait de quart d'heure en quart d'heure jusqu'à une demi-heure, après la seule administration de l'eau et jusqu'à une heure après l'administration de l'eau et de la viande. Nos recherches ne visent, par conséquent, que l'action du bicarbonate de soude sur le *début* de la digestion gastrique.

Pour mesurer cette action, nous avons répété avec de l'eau distillée toutes les expériences faites avec les solutions alcalines, en nous plaçant dans les mêmes conditions.

Le chimisme stomacal de l'animal expérimenté s'est, à la vérité, modifié peu à peu pour devenir *plus intensif*, si bien qu'au bout de deux ans, il différait d'une façon appréciable du chimisme initial; mais comme les expériences faites avec les eaux alcalines et avec l'eau simple, dans les mêmes conditions, ont été poursuivies parallèlement, leurs résultats demeurent rigoureusement comparables.

Nous avons tout d'abord envisagé l'influence exercée sur le chimisme gastrique par l'introduction isolée dans l'estomac d'une solution alcaline : pour cette recherche, nous avons employé l'eau de Vichy-Célestins.

L'eau de Vichy-Célestins, il est indispensable de le rappeler ici, renferme par litre, 1 gr. 049 d'acide carbonique, 5,103 de bicarbonate de soude, 0,462 de bicarbonate de chaux, 0,328 de bicarbonate de magnésie, 0,315 de bicarbonate de potasse, 0,005 de bicarbonate de strontiane, 0,291 de sulfate de soude, 0,002 d'arséniate de soude, 0,001 de phosphate de soude, 0,060 de silice. Elle contient, en outre, une petite quantité de chlore, principalement combiné à l'état de chlorure de sodium. Il résulte

de nos dosages que le chlore total d'un litre d'eau de Vichy-Celestins s'élève à 0,360, et que, par conséquent, 100 grammes en contiennent 0,036.

Si l'on veut prendre une idée exacte de la modification apportée au chimisme gastrique par les principes que contient l'eau de Vichy-Célestins, il est donc nécessaire de soustraire ce chiffre 0,036 de ceux qui, dans nos expériences, représentent la teneur du suc stomacal extrait au bout d'un quart d'heure et d'une demi-heure en chlore total et en chlore inorganiquement combiné.

Cette remarque étant faite, du rapprochement et de la comparaison des chiffres que nous a fournis l'analyse découle cette observation que la digestion de l'eau de Vichy-Célestins (au moins pendant la demi-heure qui suit son introduction dans l'estomac) se différencie de celle de l'eau distillée par l'alcalinité du contenu gastrique, par sa teneur plus faible en chlore total et en chlore combiné aux substances organiques.

Nous avons recherché ensuite l'influence du bicarbonate de soude sur la digestion gastrique en le faisant ingérer soit une heure après la viande, soit une demi-heure avant. L'eau de Vichy-Célestins, seule encore, a été utilisée pour cette étude.

L'administration de l'eau de Vichy une heure après la viande a une action d'une grande netteté, elle abaisse au moins pendant une demi-heure le taux acide du contenu stomacal et les chiffres qui expriment sa teneur en chlore total et en chlore organiquement combiné.

L'administration de l'eau de Vichy une demi-heure avant la viande est également suivie pendant une demi-heure d'une diminution dans l'acidité du contenu gastrique; mais ses autres effets sont peu décisifs. Si l'on tient compte de la présence d'une petite proportion de chlore dans l'eau des Célestins, l'on peut admettre une légère action dépressive sur le chlore total. Les combinaisons organiques du chlore sont également amoindries; mais, par contre, l'acide chlorhydrique libre se produit en quantité anormale.

En dernier lieu, nous avons étudié l'action du bicarbonate de soude sur le chimisme stomacal, en l'administrant en même temps que la viande. Nous avons reconnu qu'il en modifie la formule d'une façon appréciable.

A *haute dose*, il impose pendant la première demi-heure la réaction alcaline au contenu stomacal. L'acidité n'apparaît qu'au bout de ce temps pour augmenter progressivement.

L'augmentation du chlore total est initialement, c'est-à-dire pendant le premier quart d'heure, très notable; elle est moins accusée après une demi-heure et devient nulle au bout de trois quarts d'heure.

Les combinaisons organiques du chlore font défaut, de même que l'acidité pendant une demi-heure et se montrent pour augmenter graduellement à partir de ce moment.

Bref, à haute dose, le bicarbonate de soude a une action telle sur le contenu

stomacal, qu'au bout d'une heure, celui-ci n'est pas beaucoup plus riche en acide et en chlore organiquement combiné que le contenu stomacal normal après une demi-heure.

A *faible dose*, le bicarbonate de soude a sur le chimisme gastrique une action beaucoup moins intense, mais orientée dans le même sens.

Il entraîne une diminution de l'acidité qui, notable pendant un quart d'heure, est moins sensible au bout d'une demi-heure et disparaît après trois quarts d'heure.

Il détermine une augmentation du chlore total, peu considérable à la vérité, mais certaine et se poursuivant de même que l'affaiblissement du degré acide pendant une demi-heure pour disparaître au bout de trois quarts d'heure.

Quant à son action dépressive sur les combinaisons organiques du chlore, elle est minime, inconstante même et lorsqu'elle existe au bout d'un quart d'heure, devient déjà douteuse après une demi-heure.

Action sur le chimisme gastrique pathologique. — L'action du bicarbonate de soude avait déjà été expérimentée dans l'hyperpepsie, non dans l'hypopepsie. Nous avons comblé cette lacune, avec la collaboration de notre élève Modiano, qui, sur ce sujet, a écrit sa thèse.

Nos observations ont été recueillies chez plusieurs sujets hypopeptiques chez lesquels nous avons pu pratiquer le *tubage en série continue* jusqu'à deux heures et demie après le repas d'épreuve.

Les résultats que nous avons obtenus se sont montrés d'ailleurs en tous points superposables à ceux que nous avions prévus en nous fondant sur l'action exercée par le bicarbonate de soude chez le chien à l'état physiologique.

Pris en même temps que le repas d'épreuve aux doses de 0 gr.50, 1 gramme, 2 gr. 50, 5 grammes, 10 grammes, le bicarbonate de soude déprime le processus chimique stomacal, d'une façon d'autant plus notable, que la dose en est plus élevée : l'acidité initiale baisse, fait place à la neutralité ou même à l'alcalinité. Le chlore total, l'acide chlorhydrique libre, le chlore en combinaison organique baissent; avec de fortes doses, même, la chlorhydrie devient à peu près nulle. Les rapports qui existent entre le chlore total et le chlore en combinaison inorganique, ainsi que le rapport α du professeur Hayem participent à la dépression générale.

Pris une demi-heure avant le repas et à la dose de 1 gramme, le bicarbonate de soude, au contraire, excite le travail de l'estomac et le précipite.

Enfin, si l'*action immédiate* du bicarbonate de soude se montre opposée, selon qu'il est ingéré en même temps que les aliments ou antérieurement à eux, il n'en est pas de même de son *action éloignée*.

Ayant prescrit 1 gramme de bicarbonate de soude une demi-heure avant le déjeuner pendant 21 jours successifs (la durée d'une saison à Vichy) à une malade

hypopeptique, et ayant, au bout de ce temps, soumis son estomac à un nouvel examen, nous avons relevé une légère accélération du processus chimique. Il en a été de même chez un malade auquel le bicarbonate de soude avait été administré pendant les repas.

On peut donc *conclure* que, *dans l'hypopepsie*, ingéré *en même temps* que le repas, le bicarbonate de soude exerce une *action immédiate défavorable* et une *action éloignée favorable*; qu'administré *quelque temps avant le repas*, il exerce une *action immédiate* et une *action éloignée également favorable*; que, par conséquent, *dans l'hypopepsie, le bicarbonate de soude doit être prescrit à jeun, quelque temps avant le repas.*

Action de l'acide chlorhydrique sur le chimisme gastrique.

Notre étude sur l'acide chlorhydrique s'est bornée à l'état normal. Sur un chien à fistule gastrique nous avons introduit dans la cavité de l'estomac, en même temps que de la viande, des solutions d'acide chlorhydrique à des titres divers.

Dès le premier quart d'heure, nous avons constaté une excitation du processus stomacal se poursuivant jusqu'au bout de la première heure : le chlore total, le chlore en combinaison organique, l'acidité sont excessifs. L'augmentation de l'acidité n'est pas due à la présence d'une forte proportion d'acide chlorhydrique libre, mais à l'exagération du chlore en combinaison organique, l'acide chlorhydrique introduit libre se fixant rapidement sur les matières albuminoïdes. Après une demi-heure le liquide est abondant, puis il diminue rapidement, contrairement à ce que l'on voit aprés emploi de l'acide lactique.

Action de l'acide lactique sur le chimisme gastrique.

Action sur le chimisme gastrique normal. — De nos recherches, les unes ont été faites chez un chien à fistule gastrique, les autres chez un chien, dans l'estomac duquel l'acide lactique en solution était porté au moyen d'une sonde qui, munie d'un appareil aspirateur, était également utilisée pour l'extraction du contenu stomacal.

Nous avons poursuivi, en ce qui concerne l'action de l'acide lactique sur le chimisme gastrique, 3 séries d'expériences.

Dans chaque expérience de la première série, nous avons fait ingérer à un chien, à jeun depuis 24 heures, 200 grammes de viande bouillie, puis, aussitôt, nous avons introduit dans son estomac 200 centimètres cubes d'une solution d'acide lactique, dont le titre acide, exprimé en acide chlorhydrique, était tantôt de 6, tantôt de 3 pour 1000 ; pour obtenir le titre 6, il fallait additionner 1 litre d'eau de 20 grammes d'acide lactique, et pour obtenir le titre 3 de 10 grammes.

Dans les expériences de la deuxième série nous avons fait ingérer à un chien, à jeun depuis 24 heures, 200 grammes de viande bouillie et aussitôt nous avons porté dans son estomac 400 grammes d'une solution d'acide lactique tantôt du titre acide de 6 pour 1000, tantôt du titre de 1,5 pour 100.

D'expériences comparatives faites avec de l'eau simple, nous avons pu déduire que l'acide lactique possède sur le début de la digestion gastrique une action marquée. Il entrave cette digestion, ainsi que le prouve l'abaissement des chiffres qui expriment la richesse du contenu stomacal en chlore total et en acide chlorhydrique libre ou combiné. Ses effets sont d'autant plus sensibles que la dose en est plus élevée, et lorsque celle-ci est notable, il peut aller jusqu'à annihiler presque complétement le travail chimique de l'estomac.

L'acide lactique élève initialement le taux acide de la masse stomacale; cela se conçoit aisément. Très marquée, lorsque l'acide a été administré à haute dose, l'hyperacidité baisse ensuite peu à peu. Vraisemblablement l'acide lactique suscite dans la muqueuse stomacale un courant exosmotique qui a pour conséquence un afflux de liquide dans la cavité gastrique, la dilution de son contenu et aussi la diminution de son acidité. Cette hypothèse, du moins, est rendue plausible par la présence, dans l'estomac, d'une grande quantité de liquides consécutivement à l'emploi de l'acide lactique.

Il restait à déterminer la destinée du bol alimentaire dans les conditions expérimentales où nous nous étions placés. Était-il évacué par l'estomac dans l'intestin, non digéré, ou bien finissait-il par subir les modifications chimiques normales, en d'autres termes, l'acide lactique occasionnait-il l'indigestion gastrique, ou bien retardait-il seulement le processus gastrique physiologique? A ces questions répond notre troisième série d'expériences.

Cette série a été faite chez un animal dans l'estomac duquel nous avons introduit 400 grammes d'une solution d'acide lactique, immédiatement après lui avoir fait ingérer 200 grammes de viande et à qui, au lieu d'extraire la *totalité* du contenu gastrique au bout d'un laps de temps déterminé, nous en avons d'heure en heure extrait une *partie*, suffisante cependant pour l'analyse, en commençant tour à tour au bout d'une heure, au bout de deux heures, au bout de trois heures, au bout de quatre heures et en continuant jusqu'à la cinquième heure.

Les résultats obtenus, comparés à ceux fournis par l'introduction dans l'estomac, en même temps que la viande, de simple eau distillée, montrent avec une grande netteté que l'acide lactique à haute dose, c'est-à-dire à la dose de 8 grammes, n'occasionne pas l'*indigestion* gastrique. Il entrave le travail chimique de l'estomac, au point de l'annihiler tout d'abord. Il lui permet ensuite de s'effectuer peu à peu, si bien qu'au bout de la troisième heure, il atteint à peu prés le point où le conduit en une heure le processus physiologique. Ultérieurement, il se parachéve entièrement et

l'intestin reçoit de l'estomac, comme à l'état normal, le bol alimentaire sous la forme de chyme.

En un mot, l'administration de l'acide lactique permet de réaliser une véritable *bradypepsie* et l'on conçoit que la thérapeutique puisse rationnellement l'utiliser dans certains cas pathologiques.

Action sur le chimisme gastrique pathologique. — Effectivement, nous avons eu recours, avec succès, à l'acide lactique, en vue de lui emprunter son action retardante sur le travail stomacal dans certains cas d'évacuation hâtive du chyme.

En outre, Modiano ayant, sur nos conseils et sous notre direction, essayé l'action de cet acide dans l'hypopepsie, en a obtenu les effets attendus, à savoir la *bradypepsie avec hypersécrétion* et de plus, une légère hyperchlorhydrie tardive.

Malgré son action physiologique intéressante, l'acide lactique n'a guère pris de place en thérapeutique : cependant M. Mathieu l'emploie et l'un de ses élèves lui a consacré sa thèse.

ASEPSIE INTESTINALE.

(Nos 68, 75, 79, 83, 85, 92, 98, 102, 160 et *Thèse de Dardelin*[1].)

Depuis une déjà longue série d'années, nous poursuivons, soit seul, soit avec diverses collaborations et nous rappellerons celles de Lion, Dominici et Galbrun, des recherches sur l'*asepsie intestinale*. Nous avons dû commencer par déterminer le chiffre des microbes que contiennent à l'état normal les divers segments du tube digestif chez l'animal et les fèces chez l'animal et chez l'homme ; puis nous avons tenté de jeter quelque lumière sur l'un des points de l'obscure et complexe question de la multiplicité des espèces ou des variétés de germes que renferment les fèces humaines ; nous avons ensuite étudié les effets biologiques de l'un des poisons élaborés dans l'intestin ; enfin, après avoir définitivement détruit la légende du rôle antiseptique exercé par le suc gastrique, nous avons, en dernier lieu, abordé l'important problème de la destruction thérapeutique des bactéries intestinales.

Nos multiples notes sur ce sujet sont colligées dans la thèse de notre élève, Dardelin.

Nombre physiologique des bactéries gastro-intestinales.

Pour calculer le chiffre des germes du tube digestif, nous nous sommes adressés non à la coloration, que nous avons cependant mise à l'essai, mais à la culture. Il va

1. Dardelin, *L'asepsie intestinale*. Thèse Doct., Paris, 1898.

de soi que les nombres obtenus sont inférieurs à la normale et peut-être assez éloignés d'elle, puisque les diverses espèces bactériennes, notamment les anaérobiques, ne poussent point dans les conditions par nous adoptées.

Nombre des bactéries des fèces. — Nous avons dénombré les germes des fèces chez deux hommes adultes soumis à une alimentation ordinaire, chez deux chiens nourris de pain et de viande et chez deux lapins nourris de choux, carottes, son.

Nous avons trouvé une moyenne de 67,000 et de 80,000 germes par milligramme, dans les matières fécales de l'homme; une moyenne de 21,000 et de 25,000 germes dans les matières fécales du chien; une moyenne de 35 et 48 germes (moisissures comprises) dans les matières fécales du lapin.

Les fèces humaines sont donc, dans les conditions de l'alimentation habituelle, exceptionnellement riches en micro-organismes.

Chez le premier des deux hommes sur lesquels ont porté nos expériences, nous avons relevé le poids quotidien du bol fécal : la moyenne en a été de 175 grammes. Ce sujet évacuait donc chaque jour par la voie intestinale 11.725,000,000 de microbes (près de 12 milliards).

Nombre des bactéries du tube digestif. — Pour opérer le dénombrement des germes contenus dans les diverses parties du tube gastro-intestinal, nous avons sacrifié deux chiens, l'un deux heures et demie et l'autre trois heures et demie après un repas composé de pain et de viande.

Nous avons trouvé une moyenne de 50,000 germes dans l'estomac, de moins de 30,000 dans le duodénum, de 50 à 80,000 dans le jéjunum, de 100,000 dans l'iléon et de 30,000 enfin, dans le rectum.

En lisant ces chiffres, l'on est surpris par le nombre élevé des micro-organismes que contient l'estomac à une période avancée de sa digestion, alors que la soi-disant action microbicide du suc gastrique aurait dû s'exercer, et il est assez inattendu de constater que le chyme contient plus de micro-organismes que les matières fécales.

Brusquement, au commencement de l'intestin grêle, le chiffre des microbes s'abaisse. De tous les segments du tube gastro-intestinal, le duodénum se montre le plus pauvre en germes. De ce fait, l'explication réside sans doute, au moins en partie, dans la dilution du contenu duodénal, par les sucs abondants du foie, du pancréas et de l'intestin lui-même.

Du pylore jusqu'à la valvule de Bauhin, le nombre des micro-organismes ne cesse ensuite de s'accroître. Il est plus élevé dans le jéjunum que dans le duodénum, dans l'iléon que dans le jéjunum. Parvenu à son summum, il se montre environ quatre fois égal au chiffre des bactéries que contiennent les matières fécales.

Puis brusquement, de nouveau, à partir du cæcum, les germes se font plus rares.

Les colonies liquéfiantes, notamment, très nombreuses dans l'estomac, nombreuses encore dans l'intestin grêle, disparaissent presque entièrement. Le microbisme prend le type de celui des fèces. Il faut vraisemblablement chercher dans l'appauvrissement du contenu intestinal en substances nutritives la raison de cette raréfaction des bactéries. L'on conçoit que la concurrence vitale entre les germes en devienne plus active et que la disparition des espèces et des individualités chétives en soit la conséquence.

Colibacille et paracolibacilles.

D'après la description que donna Escherich du *bacterium coli commune* et les recherches consécutives de nombreux auteurs, ce microbe présente les caractères suivants : c'est un bacille mobile, ne liquéfiant pas la gélatine, poussant abondamment sur la pomme de terre, faisant coaguler la lait, fermenter la lactose et donnant la réaction de l'indol dans les milieux peptonisés.

L'étude que nous avons faite des selles de quinze adultes nous a montré qu'à côté du bacterium coli commune, muni de tous les caractères spécifiques ci-dessus, on rencontre toute une série de types, associés ou isolés, qui s'éloignent plus ou moins du type complet. Dans celui-ci, même, les différentes fonctions ou propriétés varient en intensité d'une façon considérable; la mobilité, par exemple, extrême dans certaines cultures, est très notablement moindre dans d'autres échantillons, à ce point que la recherche des éléments mobiles exige parfois une grande et longue attention. De même voit-on, à tous les degrés, suivant les échantillons isolés, la réaction de l'indol, la fonction fermentative, le pouvoir de coagulation du lait, ici très intenses, là à peine appréciables.

On rencontre, enfin, des variétés qui s'écartent du type complet par l'abolition absolue d'une quelconque ou de plusieurs de ces fonctions. Si l'on tenait compte, non seulement de l'existence ou de l'absence, mais encore du degré d'intensité de ces différentes fonctions ou propriétés, on pourrait donc créer toute une série de types s'écartant progressivement de celui du bactérium coli jusqu'à en différer au point de n'avoir plus de commun avec lui que les caractères grossiers des cultures sur milieux solides.

Mais quelle est la valeur et l'importance de ces diverses fonctions? l'absence de l'une d'elles suffit-elle à créer une barrière infranchissable? ou bien ne faut-il voir là que des propriétés d'ordre secondaire, pouvant varier dans certaines circonstances et faut-il considérer tous les microbes en question comme des variétés d'une même espèce?

La possibilité de modifier certains micro-organismes, le pyocyanique, par exemple, au point de créer des races se perpétuant avec leurs caractères nouveaux, permet de supposer que le colibacille et les germes voisins se rattachent à un type ancestral

unique. Mais on ignore encore et les influences sous lesquelles se sont faites les déviations du type originel, et le degré de fixité des types effectués.

Quoi qu'il en soit, en tenant compte de l'absence complète de l'un ou de plusieurs des caractères du colibacille pur, nous avons décrit, à côté de lui, cinq types principaux auxquels nous avons donné l'appellation généralement adoptée de *paracolibacilles*.

1° Le *paracolibacille du 1er type* diffère du bacterium coli commune par son *immobilité*. Il présente deux variétés : l'une *opaque* (cultures épaisses, jaunâtres), n'est autre que le *bacille lactique*, décrit par Pasteur, étudié par Hueppe puis par Escherich sous le nom de *bacillus lactis aerogenes*; l'autre *transparente* (colonies minces et bleutées sur gélatine), à laquelle se rattache le *bacille d'endocardite* que nous avons décrit avec Lion ;

2° Le *paracolibacille du 2e type* se distingue du colibacille par son *impuissance à engendrer de l'indol*;

3° Celui du 3e *type*, par *son défaut d'action sur la lactose*;

4° Celui du 4e *type*, à la fois par *son immobilité et son inaptitude à faire de l'indol*;

5° Enfin celui du 5e *type*, à la fois par son *immobilité*, *son inaptitude à faire de l'indol et son inaction sur la lactose*.

Poisons colibacillaires.

Des preuves indirectes de la réalité d'une intoxication entérigène avaient été fournies ; nous en avons apporté une directe, par suite décisive, lorsque nous avons montré, pour la première fois, que le colibacille extrait des selles normales et cultivé, engendre *in vitro* des poisons dont nous avons déterminé, chez le lapin, par injection intra-veineuse, le degré de toxicité et l'action biologique.

On peut distinguer, dans l'empoisonnement produit dans ces conditions, trois phases successives.

La première est marquée par de l'affaiblissement musculaire allant jusqu'à la résolution complète, par des tremblements fibrillaires, de la mydriase, de l'anesthésie cutanée et sensorielle, par une somnolence progressive aboutissant au coma.

Dans la deuxième phase, à ces symptômes s'ajoutent des secousses convulsives, du nystagmus, de l'hyperexcitabilité réflexe de la peau et des organes des sens.

Enfin, à la troisième phase, le myosis remplace la mydriase et se produit une contracture tétanique généralisée, d'une violence inouïe, qui se prolonge jusqu'à la mort.

La respiration cependant, tout d'abord accélérée, devient ensuite ample et saccadée, puis se suspend à l'apparition de la crise tétanique. Le cœur est peu modifié et bat encore, quoique faiblement, après l'ouverture des animaux.

Les lapins, chez lesquels l'intoxication a été portée assez loin pour que la crise

tétanique apparaisse, succombent toujours immédiatement. Lorsque les deux premières phases, au contraire, n'ont pas été dépassées, les symptômes qui appartiennent à celles-ci se dissipent rapidement, les animaux sortent de l'intoxication aiguë pour entrer dans une intoxication chronique dont les principales manifestations sont la somnolence, la perte des forces, l'émaciation et la diarrhée. Cet état peut aboutir à la guérison, mais, le plus souvent, la mort dans l'hypothermie en est la conséquence et, à l'autopsie, l'intestin se montre congestionné, semé d'ulcérations et d'escarres.

Pouvoir bactéricide de l'acide chlorhydrique libre et combiné.

Si le tube digestif, stérile chez le fœtus, se peuple dès la naissance, c'est que les microbes y peuvent pénétrer par l'une et l'autre extrémité et que, notamment, l'infection par la bouche s'effectue malgré le suc gastrique.

Nous nous sommes livrés à un certain nombre d'expériences, qui établissent expressément que, contrairement à certaines conclusions, l'acide chlorhydrique stomacal est incapable de détruire les microbes au passage et de les empêcher d'infecter le canal intestinal.

Notre étude a porté sur divers microbes, mais plus spécialement sur le colibacille, et elle a été pratiquée dans deux conditions bien différentes : d'une part, les germes étant semés dans l'eau distillée, d'autre part, dans le bouillon peptonisé.

Les résultats obtenus avec l'eau distillée se résument ainsi :

L'eau qui contient 0,193 pour 100 d'acide chlorhydrique et au delà est microbicide pour le bacille d'Escherich, en un quart d'heure.

L'eau qui contient 0,148 pour 100 d'acide chlorhydrique n'est pas microbicide en un quart d'heure, mais l'est en une demi-heure.

L'eau qui contient 0,095 pour 100 d'acide chlorhydrique est microbicide en une heure; celle qui en renferme 0,080 pour 100 n'étant pas microbicide dans le même laps de temps.

Enfin, l'eau qui contient 0,047 pour 100 d'acide chlorhydrique n'est pas microbicide en deux heures, mais l'est en moins de vingt-quatre heures.

Avec le bouillon, les résultats que nous avons obtenus ont été les suivants :

Le bouillon dont l'acidité est élevée au moyen de l'acide chlorhydrique jusqu'à 0,209 pour 100 permet un développement rapide et abondant du bacille d'Escherich.

Lorsque l'acidité en est portée à 0,240 pour 100, le développement du bacille est gêné.

Enfin, lorsque l'acidité atteint 0,272 pour 100, non seulement le bacille cesse de se multiplier, mais il ne tarde pas à mourir.

Tels sont, du moins, les résultats que nous a donnés le bouillon de bœuf sur lequel ont porté la plupart de nos expériences.

L'action remarquablement plus intensive de l'acide chlorhydrique sur le bacille d'Escherich, lorsqu'il est semé dans l'eau, que lorsqu'il est semé dans le bouillon, s'explique aisément par l'état différent où se trouve cet acide dans les deux conditions.

Dans l'eau distillée, il demeure *libre* et agit en qualité d'acide libre sur les germes qu'elle renferme.

Dans le bouillon, au contraire, il se *combine* immédiatement avec des substances organiques, pour donner naissance à des chlorhydrates en présence desquels se trouvent, en réalité, les microbes.

Ainsi, le bouillon de bœuf, qui se montrait microbicide lorsque son acidité atteignait 0,272 pour 100, ne renfermait pas trace d'acide chlorhydrique libre et il fallait en porter le taux acide à 0,628 pour 100 pour voir une partie de l'acide chlorhydrique demeurer à l'état de liberté.

Les effets des acides lactique et tartrique sont, de même, profondément différents, selon que les microbes sont semés dans l'eau ou dans le bouillon.

La résistance du bacille d'Escherich aux acides, et notamment à l'acide chlorhydrique, explique la possibilité qu'il a, introduit dans les voies digestives, de franchir l'estomac sans être détruit, pour pulluler dans le tube intestinal.

De deux choses l'une, en effet, ou ce bacille est introduit dans l'estomac avec de l'eau simplement, ou ingéré en même temps que des aliments.

Or, dans les deux cas, l'acide chlorhydrique, libre ou combiné, ne se produit pas en quantité suffisante et n'exerce pas son action suffisamment longtemps pour qu'il puisse être microbicide.

Chez le chien également, dont le chimisme gastrique cependant est puissant et rarement vicié, il en est de même, ainsi que nous l'avons prouvé par des expériences portant sur deux animaux auxquels nous avions pratiqué des fistules gastriques.

Sans vouloir généraliser le résultat de nos expériences, nous avons montré cependant que nos conclusions étaient applicables également au bacille d'Éberth et au bacille virgule du choléra.

Désormais et de par l'examen bactériologique direct du chyme et de par l'étude comparée du chimisme gastrique et de l'action microbicide de l'acide chlorhydrique libre et combiné, il est donc établi que l'*estomac ne peut jouer vis-à-vis de l'intestin le rôle d'organe de désinfection préalable.* Si on a été conduit à des conclusions contraires, c'est que, d'une part, l'on n'avait pas pratiqué l'examen bactériologique du chyme et que, d'autre part, l'on avait estimé en acide chlorhydrique libre l'acidité de l'estomac; or, une très faible partie seulement de l'acide chlorhydrique stomacal demeure à l'état libre, la plus grande partie se combine et à l'état de combinaison, c'est-à-dire d'affinité chimique satisfaite, il n'est que faiblement et insuffisamment microbicide.

Asepsie intestinale thérapeutique.

Si l'estomac n'est pas capable d'aseptiser les liquides et les aliments qui sont introduits dans sa cavité et ainsi d'empêcher la sepsie intestinale, le thérapeute peut s'efforcer, dans certaines conditions pathologiques que nous n'avons pas à envisager, de réaliser celle-ci.

Nous avons poursuivi de longues et minutieuses recherches sur l'action des divers régimes, carné, végétal, lacté, mixte, sur le microbisme intestinal. La plus grande partie de celles-ci est encore inédite, mais nous avons fait connaître les remarquables effets d'asepsie qu'amène le régime lacté, au moins vis-à-vis des espèces aérobies des fèces et du tube digestif. Après un résumé de nos expériences sur ce point, nous donnerons un aperçu de celles que nous avons faites sur l'asepsie par la purgation et par l'antisepsie.

Asepsie intestinale par le régime lacté. — Le régime lacté exerce une action puissante sur le chiffre des microbes que contiennent les fèces de l'homme et des animaux.

Nous avons soumis un homme adulte normal, dont les fèces renfermaient, dans les conditions de l'alimentation ordinaire, 67,000 germes par milligramme, à l'alimentation lactée intégrale pendant 5 jours. Au bout de 2 jours, les fèces ne contenaient plus que 14,000 microbes; au bout de 3 jours, 5,000; après 4 jours, 4,000; après 5 jours, 2,250. Le poids du bol fécal qui, chez ce sujet, soumis à la nourriture habituelle, atteignait 175 grammes, s'était réduit à 73 grammes, et ainsi, le nombre des microbes quotidiennement éliminés par la voie intestinale était tombé de 11,725,000,000 à 164,250,000. Bref, le régime lacté avait eu pour effet de réduire le microbisme des fèces à 1/71e du taux physiologique.

Ce résultat a été obtenu après l'emploi du lait non stérilisé. Chez une malade qui depuis 20 jours était au régime lacté absolu et qui depuis 10 jours ne prenait que du lait stérile, nous avons noté l'existence dans les fèces de 3,000 microbes par milligramme, c'est-à-dire un chiffre peu différent de celui obtenu dans notre premier cas et non inférieur à lui.

Dans les fèces du chien se produisent les mêmes modifications sous l'action du régime lacté : le nombre des microbes y tombe de 21,000 ou 25,000 par milligramme à 500 ou 1,000.

Chez le lapin, le lait non stérilisé élève le chiffre des germes d'une façon relative et l'abaisse d'une façon absolue. A deux animaux dont les fèces contenaient par milligramme 35 et 48 germes, nous avons fait prendre exclusivement du lait non stérile pendant 20 jours. De 35, le nombre des microbes s'est élevé à 57, et de 48 à 89. Avant l'administration du lait, le poids quotidien des fèces était, chez le premier animal, de

175 grammes, chez le second, de 111 grammes, le nombre des microbes éliminé de 6,125,000 et 5,328,000; le régime lacté ayant réduit à 5 grammes le poids quotidien des fèces, on voit que le chiffre des microbes était tombé à 285,000 et 445,000.

Le lait stérilisé abaisse le chiffre des germes chez le lapin d'une façon relative et d'une façon absolue. Après avoir été soumis pendant 20 jours au régime du lait non stérile, les deux animaux sur lesquels nous avons expérimenté ont été nourris de lait stérilisé. De 57 et 89, le nombre des germes est tombé à 7 et 10. Ils n'ont plus ainsi quotidiennement éliminé par la voie intestinale que 55,000 et 50,000 microbes, c'est-à-dire un nombre de microbes égal à 1/175e et à 1/106e du chiffre normal.

L'action du lait ne s'exerce pas seulement sur les fèces, mais sur la totalité du contenu gastro-intestinal.

Nous avons montré que chez le chien nourri de pain et de viande l'estomac renferme prés de 50,000 germes par milligramme à une période avancée de la digestion gastrique, que le duodénum en contient un peu moins de 30,000, que dans l'intestin grêle le nombre des bactéries s'élève progressivement du pylore à la valvule de Bauhin et que dans l'iléon il dépasse 100,000, enfin que dans le gros intestin il est d'un peu plus de 30,000.

Chez un chien soumis depuis deux semaines au régime exclusif du lait l'estomac ne contenait plus que 100 germes, le duodénum, 50, le jéjunum, 100, l'iléon, 1,300, et le gros intestin, 1,275.

Le régime lacté avait donc amené une asepsie presque absolue du tube digestif.

Cette action du lait ne procède pas d'une vertu antiseptique. On sait depuis longtemps que le lait est un excellent milieu de culture et nous avons constaté nous-mêmes que dans le lait le colibacille se multiplie deux fois plus abondamment que dans le bouillon peptonisé ordinaire.

Vraisemblablement, interviennent ici des facteurs multiples : la digestibilité de cet aliment, son absorption presque complète et le faible pouvoir nutritif des résidus qu'il laisse; les processus chimiques dont il devient le siège, notamment dans la cavité gastrique; enfin, peut-être, les modifications qu'il apporte au chimisme de l'estomac.

Quoi qu'il en soit, ces faits expliquent essentiellement les services incomparables que rend le régime lacté intégral dans les dyspepsies gastriques accompagnées de pullulations microbiennes, dans les entérites aiguës ou chroniques, accompagnées de diarrhée, dans la fièvre typhoïde, la dysenterie, etc.

Ils expliquent aussi l'utilité du régime lacté dans les affections hépatiques qui, atteignant son pouvoir antitoxique, permettent l'hypertoxicité des urines, avant-coureur du syndrome de l'insuffisance hépatique.

Ils expliquent enfin les effets merveilleux du régime lacté dans les néphrites et principalement chez les urémiques qu'il désintoxique en annihilant la formation des toxines microbiennes dans le tube digestif.

Asepsie intestinale par la purgation. — Nous avons administré à un homme adulte sain, le matin à jeun, un purgatif composé de 15 grammes de sulfate de soude et de 15 grammes de sulfate de magnésie.

Six évacuations se sont produites le jour même, atteignant le poids total de 1 kil. 510. Le nombre des microbes contenus dans chacune d'elles par milligramme s'est montré de 1° 312,000; 2° 280,800; 3° 284,000; 4° 228,400; 5° 268,320; 6° 260,000. En moyenne, le nombre des microbes a donc été de 272,253 par milligramme et le nombre total des microbes éliminés dans la journée de 411,102,030,000, c'est-à-dire de plus de 411 milliards.

Les fèces du sujet de cette expérience, dans les conditions normales, contenaient 67,000 germes par milligramme et le chiffre total des microbes éliminés quotidiennement par lui était de 12 milliards environ. Sous l'action du purgatif, l'élimination était donc devenue trente-quatre fois plus active.

Il est probable que le chiffre de 272,253 qui exprime le microbisme numérique moyen d'un individu soumis à l'action purgative est voisin de celui que l'on obtiendrait par le dénombrement des microbes de l'iléon. Il est environ quatre fois égal à celui que fournit la numération des microbes des fèces normales (67,000); chez le chien de même, on compte quatre fois plus de microbes dans l'iléon (100,000) que dans les fèces (25,000).

Il est également probable que le chiffre de 411 milliards s'approche sensiblement de celui qui exprime le microbisme numérique total du tube digestif.

La purgation, qui amène une augmentation remarquable du nombre des germes contenus dans les fèces, entraîne sans doute aussi un accroissement de leur virulence, puisque les microbes de l'intestin grêle sont plus virulents que ceux du gros intestin.

S'il est possible que la multiplication dans l'intestin des microbes qui l'habitent et l'exaltation de leur virulence puissent amener la production de la diarrhée, il est donc certain d'autre part — et cette notion nous paraît digne d'être retenue — que la diarrhée entraîne une augmentation du nombre et de la virulence des germes des fèces.

L'action purgative des sulfates de soude et de magnésie, chez le sujet sur lequel nous avons expérimenté, s'est poursuivie le lendemain du jour de leur ingestion et s'est traduite le matin de ce jour par une selle diarrhéique contenant 55,000 microbes par milligramme et près de 20 milliards en totalité.

Mais le surlendemain les fèces avaient repris leurs caractères normaux. Leur poids était de 430 grammes; elles étaient donc abondantes; par contre elles étaient extrêmement pauvres en germes puisqu'elles n'en contenaient que 1,350 par milligramme et en totalité, par conséquent, 580,500,000, c'est-à-dire un peu plus d'un demi-milliard.

Si l'on se rappelle que, dans les conditions normales, 12 milliards de microbes

étaient éliminés, on voit que, malgré l'abondance des fèces, le nombre des germes s'était réduit au 20ᵉ environ du chiffre normal.

Le purgatif avait donc désinfecté l'intestin et amené une asepsie, sinon absolue, du moins remarquable de ce canal.

Il est probable que la durée de cette asepsie est fort courte et que rapidement les fèces reprennent leur type microbien habituel, mais nous ne pouvons appuyer cette manière de voir sur aucune expérience.

Nous avons établi que le régime lacté est capable d'amener une asepsie presque absolue du tube digestif. Son action, lente et progressive, ne produit son plein effet qu'au bout de cinq jours, mais elle est soutenue, c'est-à-dire qu'elle s'exerce aussi longtemps qu'est maintenu le régime lui-même. L'on ne saurait demander aux purgatifs une asepsie persistante, mais ils opèrent avec une grande rapidité; leur vertu désinfectante est donc inverse de celle du lait et pour ainsi dire complémentaire.

Asepsie intestinale par l'antisepsie. — Nous nous sommes servis, comme antiseptique, du *benzonaphtol*, et nos recherches ont été faites sur les fèces d'un adulte sain, soumis à une alimentation mixte régulière.

L'expérience que nous avons faite, et dont les résultats sont consignés dans le tableau ci-après, a duré 37 jours. Elle a compris cinq périodes distinctes :

1° Une période de 3 jours pour établir une moyenne du microbisme fécal normal de notre sujet;

2° Une période de 10 jours, pendant laquelle notre sujet a pris 3 gr. 50 de benzonaphtol par 24 heures divisés en 7 cachets : un cachet avant et après chaque repas et le 7ᵉ à 10 heures du soir;

3° Une période de 14 jours de repos, pendant laquelle nous avons continué la numération pour établir une 2ᵉ moyenne d'élimination normale;

4° Une 2ᵉ période de 10 jours, pendant laquelle notre sujet a pris 4 grammes de benzonaphtol par 24 heures divisés également en 7 cachets pris comme dans la 2ᵉ période;

5° Une dernière période de 10 jours, pour établir une 3ᵉ moyenne d'élimination normale.

Dans chaque période, nous avons fait les moyennes du nombre de microbes éliminés tant par milligramme de matière fécale que pour le poids total des fèces de 24 heures. Dans ces moyennes, nous avons toujours compris les deux premiers jours de la période suivante, l'expérience nous ayant démontré que 48 heures étaient au moins nécessaires pour assurer la digestion complète et l'évacuation des aliments ingérés.

	DATES.	POIDS DU BOL FÉCAL par 24 heures.	NOMBRE DES MICROBES par milligr.	MOYENNE par MILLIGR.	NOMBRE TOTAL des microbes par 24 heures.	MOYENNE par 24 HEURES.
		gr.				
	18 janvier. .	95	6.200		589.000.000	
	19 —	90	40.800		4.482.000.000	
	20 —	140	56.600	45.060	7.024.000.000	3.806.000.000
Prise de 3 gr. 50 de benzonaphtol par 24 heures.	21 —	70	50.900		3.563.000.000	
	22 —	40	61.800		2.472.000.000	
	23 —	40	4.300		172.000.000	
	24 —	55	91.900		5.054.000.000	
	25 —	05	20.700		1.345.500.000	
	26 —	95	44.300		4.208.500.000	
	27 —	85	7.900		671.500.000	
	28 —	75	38.100	28.280	2.857.500.000	2.006.800.000
	29 —	55	8 000		440.000.000	
	30 —	400	16 000		1.600.000.000	
	31 —	75	20.000		1.500.000.000	
	1er février .	70	31.700		2.219.000.000	
	2 —	60	75.100		4.506.000.000	
	3 —	55	40.000		2.240.500.000	
	4 —	70	15.600		1.092.000.000	
	5 —	60	Pas de culture (Gélatine acide par erreur).			
	6 —	80	160.000		12.800.000.000	
	7 —	70	34.500		2.415.000.000	
	8 —	90	17.750	50.038	1.597.500.000	2.862.300.000
	9 —	75	21.200		1.500.000.000	
	10 —	30	215.300		6.459.000.000	
	11 —	65	12.500		812.500.000	
	12 —	50	20.400		1.020.000.000	
	13 —	100	2.200		220.000.000	
Prise de 4 grammes de benzonaphtol par 24 heures.	14 —	85	21.700		1.884.500.000	
	15 —	60	13.400		804.000.000	
	16 —	65	7.750		503.750.000	
	17 —	80	26.050		2.132.000.000	
	18 —	75	33.200		2.400.000.000	
	19 —	85	2.800		238.000.000	
	20 —	50	3.200		160.000.000	
	21 —	20	42.100	13.485	842.000.000	764.550.000
	22 —	80	5.600		448.000.000	
	23 —	70	4.950		346.500.000	
	24 —	60	6.550		303.000.000	
	25 —	45	2.050		92.250.000	
	26 —	115	8.000		920.000.000	
	27 —	20	138.300		2.766.000.000	
	28 —	75	102.300		7.672.500.000	
	1er mars.. .	65	22.100		1.436.500.000	
	2 —	55	6.800	46.537	374.000.000	2.410.500.000
	3 —	80	25.500		2.040.000.000	
	4 —	100	12.200		1.220.000.000	
	5 —	50	57.100		2.855.000.000	

En considérant la grande variation journalière dans le nombre des microbes contenus dans un milligramme de matière ou éliminés dans les 24 heures, on constate aisément l'utilité d'une expérience de longue durée et la possibilité de ne pouvoir tirer des conclusions sérieuses que sur les moyennes de ces nombres. Ce sont ces moyennes que nous avons envisagées.

Nous constatons, tout d'abord, qu'en temps normal, le microbisme intestinal de notre sujet varie peu : le nombre des microbes reste compris entre 45,000 et 50,000, par milligramme de matière, soit une moyenne de 47,212 microbes par milligramme. Pendant la 1[re] période de prise du benzonaphtol, cette moyenne est tombée à 28,280 microbes, soit une diminution de plus de 40 pour 100, et pendant la 2[e] période de prise du benzonaphtol à 13,485 microbes, soit une diminution de près de 71 pour 100.

En temps normal également la moyenne d'élimination totale de notre sujet par 24 heures est de 3,026,266,000 microbes. Dans la 1[re] période de prise de benzonaphtol, nous obtenons une moyenne de 2,006,800,000 microbes, soit une diminution de plus de 34 pour 100, et dans la 2[e] période de prise du benzonaphtol, 764,500,000 microbes seulement, soit une diminution de plus de 74 pour 100.

On voit que dans les deux cas envisagés, si l'on considère soit le nombre de microbes contenus dans 1 milligramme de matière, soit le nombre total des microbes, les diminutions obtenues sont concordantes et qu'en faisant la moyenne de ces diminutions l'expérience prouve que *l'usage du benzonaphtol diminue le nombre des microbes, dans l'état normal, d'environ* 55 *pour* 100.

TRAITEMENT DES DYSPEPSIES GASTRIQUES

(N[os] 67, 69, 88, 202, 225, 243.)

Le plus souvent, le traitement des dyspepsies stomacales ne réclame aucun médicament. Le régime alimentaire en forme la base; le repos, absolu d'abord, ensuite observé pendant les phases digestives et, dans certains cas, les lavages intestinaux complètent l'ordonnance.

Nous avons tracé quatre régimes alimentaires de sévérité décroissante (voy. Formulaire) que nous avons l'habitude d'imposer pour ainsi dire systématiquement aux malades pendant un temps plus ou moins long, selon l'ancienneté, l'intensité et la ténacité de leur gastropathie.

Le premier régime consiste dans l'administration exclusive de lait écrémé qui devra être pris par petites fractions souvent répétées.

Le deuxième régime se compose de quatre repas formés de lait *écrémé*, de potages et bouillies au lait, d'œufs peu cuits, préparés sans beurre ni poivre et de biscottes

Le troisième régime comprend trois repas, au deuxième sont permis les aliments

autorisés au quatrième régime, alors que le troisième repas est encore exclusivement constitué par les aliments du deuxième régime.

Le quatrième régime est celui des dyspeptiques, tel que le comprend, en se fondant sur la tradition et l'expérience, l'unanimité des médecins qui s'intéressent spécialement aux affections stomacales.

Nous le répétons, ces régimes, le repos, l'usage des lavements, dans l'immense majorité des cas, suffisent à guérir les malades ou du moins à amender les troubles fonctionnels dont ils se plaignaient dans la mesure où il est possible de le faire.

Toutefois, il peut être utile quelquefois ou même nécessaire de recourir à certains médicaments : pepsine, extrait gastrique ou papaïne, acide chlorhydrique ou lactique, képhir, bicarbonate de soude et eaux alcalines, sulfate de soude, sous-nitrate de bismuth et craie préparée, ou à certains agents physiques : lavage stomacal, massage. électricité, maillot humide, bains et douches, ceinture abdominale.

Sans doute les symptômes fonctionnels éprouvés par les malades peuvent guider dans le choix des agents thérapeutiques; mais l'analyse chimique du suc gastrique fournit ici des résultats particulièrement utiles.

La méthode qu'a fait connaître le professeur Hayem donne sur l'évolution du processus chimique stomacal des indications très instructives et précieuses.

On conçoit d'ailleurs que le suc gastrique puisse être étudié à des points de vue divers, les résultats des différentes méthodes d'analyse se complétant ainsi l'un l'autre et fournissant sur le travail de l'estomac des notions plus étendues.

Avec M. Chassevant, mettant à profit les nouveaux procédés de dosage de la pepsine, notamment celui de Mett, nous avons étudié, chez un grand nombre de gastropathes, la teneur comparative du suc gastrique en pepsine et en acide chlorhydrique et nous avons proposé cette teneur comme base d'une nouvelle classification des dyspepsies. Comme la pepsine et l'acide chlorhydrique peuvent être en quantité normale, augmentés ou diminués, et comme il n'y a pas de parallélisme entre la teneur du suc gastrique en pepsine et en acide chlorhydrique, on voit que neuf combinaisons peuvent être réalisées ; en fait on peut toutes les rencontrer dans la pratique, ou du moins nous en avons rencontré huit jusqu'à ce jour

Ci-dessus nous avons donné un résumé de nos expériences relatives à l'action de l'acide chlorhydrique, de l'acide lactique et du bicarbonate de soude sur le chimisme gastrique et nous avons fait mention d'un nouveau médicament stomacal, l'extrait gastrique.

L'indication de l'extrait gastrique et celle de l'acide chlorhydrique sont bien nettes : s'il y a diminution de la pepsine, on donnera l'extrait gastrique ; s'il y a diminution de de l'acide chlorhydrique on administrera cet acide ; s'il y a simultanément diminution de la pepsine et de l'acide chlorhydrique on prescrira les deux remèdes à la fois. Mais

il faut bien savoir que la diminution de l'acide chlorhydrique ne comporte pas nécessairement la diminution de la pepsine et réciproquement.

Nous avons indiqué les raisons pour lesquelles nous préférons l'extrait gastrique à la pepsine; elles se résument, avons-nous dit, en une courte proposition : largeur d'action et intensité d'action plus grandes.

Le bicarbonate de soude est souvent employé dans l'hyperchlorhydrie. au moment où éclatent les douleurs gastriques; à la vérité celles-ci sont généralement ainsi calmées comme par enchantement; mais il semble que cette action immédiate neutralisante, incontestablement favorable, soit compensée et au delà par une excitation stomacale ultérieure telle que l'hyperchlorhydrie s'accentue.

C'est dans l'hypopepsie que le bicarbonate de soude et les eaux alcalines donnent des effets de tous points favorables.

Comme nous l'avons indiqué, le bicarbonate de soude doit être pris par les hypopeptiques à petites doses, à jeun, avant les repas. On prescrira, par exemple, 0,25 ou 0,50 de bicarbonate de soude, ou bien un demi-verre à un verre à bordeaux d'eau des Célestins, une demi-heure avant le déjeuner et le dîner. Le médicament sera continué pendant 2 ou 3 semaines. Dans ces conditions, le bicarbonate de soude exerce une action doublement favorable : *immédiatement favorable*, puisque le chimisme stomacal, excité, est immédiatement plus intensif; *favorable à distance*, puisque après une cure alcaline, le chimisme stomacal, remonté, est devenu plus intensif, comme nous l'avons constaté chez le chien à l'état normal et chez l'homme dans l'hypopepsie.

Quant à l'acide lactique, il n'a pris jusqu'à ce jour qu'une bien petite place en thérapeutique : il est indiqué théoriquement dans les cas d'évacuation hâtive de l'estomac et nous l'avons dans ces conditions administré quelquefois.

TRAITEMENT DES ENTÉRITES

(Nos 64, 85, 92, 160, 174.)

L'*enterite aiguë* est communément traitée par la purgation suivie du régime lacté auquel on associe souvent divers médicaments, notamment le benzonaphtol.

Les recherches que nous avons poursuivies sur l'*asepsie intestinale* montrent bien le mode d'action d'un tel traitement.

La purgation amène une asepsie presque absolue du tube digestif, du moins les espèces aérobies disparaissent-elles presque complètement. Cette asepsie est continuée par le régime lacté et renforcée par le benzonaphtol. Effectivement, quand le régime lacté n'est pas précédé par un purgatif, il n'agit que lentement et ne manifeste son plein effet qu'au bout de 5 jours, mais à ce moment il réduit le chiffre des aérobies des fèces à 1/71 du chiffre normal, c'est-à-dire que là où existaient 71 microbes, on

n'en trouve plus qu'un. D'autre part, le benzonaphtol réduit le nombre des aérobies des fèces de 55 pour 100.

Dans les *entérites chroniques simples avec diarrhée*, on conçoit que le régime lacté seul ou le benzonaphtol seul. comme nous l'avons montré, réussissent, étant donnécs les notions ci-dessus, ou quc, mieux encore, le benzonaphtol associé au régime lacté donne de bons résultats.

Dans les *entérites chroniques ulcéreuses*, par contre, et cela se conçoit, les agents de l'asepsie intestinale nc donnent en général que des effets incomplets et passagers. Nous avons vu, notamment, le benzonaphtol employé seul dans l'*entérite tuberculeuse* échouer presque toujours.

Dans les *entérites chroniques avec constipation* et notamment dans l'*entérite mucomembraneuse*, le problème thérapeutique devient tout autre et ici, parmi les agents médicamenteux par nous étudiés, nous ne pouvons citer comme susceptible de donner des effets favorables qu'un corps, qui d'ailleurs possède une action légèrement laxative, l'extrait intestinal.

TRAITEMENT DU DIABÈTE

(Nos 108, 109, 110, 126, 143, 144, 174, 175, 224, 258 et *Thèse de Lamoureux*[1].)

Les études que nous avons poursuivies, d'une part sur le rôle du foie dans le diabète, d'autre part sur les effets des extraits hépatique et pancréatique, nous ont amenés à des conclusions pratiques au point de vue du traitement du diabète sucré.

Nous avons en effet distingué deux variétés de diabète liées, l'une à l'hypofonctionnement hépatique (diabète par anhépatie), l'autre à l'hyperfonctionnement (diabète par hyperhépatie). L'importance thérapeutique de cette division est capitale. car si certaines méthodes thérapeutiques conviennent simultanément aux deux variétés, d'autres, utiles à l'une, peuvent être nuisibles à l'autre.

Nous avons dit, en un autre chapitre de cet exposé, quels signes permettent de distinguer les deux variétés. La distinction doit selon nous être faite avant toute thérapeutique.

Il est pourtant des prescriptions communes : telle celle qui concerne le régime alimentaire. A tous nos diabétiques nous avons coutume de prescrire un *régime alimentaire* voisin de celui de Bouchardat plus ou moins sévère, suivant les cas, mais toujours basé sur la proscription des aliments sucrés et des féculents. Ce régime, à lui seul, peut suffire à faire disparaître la glycosurie dans le diabète par anhépatie ; l'intensité de ce diabète est en effet proportionnelle à la quantité de sucre ingéré, puisque dans ce cas la glycosurie provient de l'impuissance du foie à fixer le sucre alimentaire.

1. Lamoureux, *loc. cit.*

Si le sucre est proscrit de l'alimentation, la glycosurie peut disparaître d'elle-même. Il n'en va plus de même dans le diabète par hyperhépatie, car ici, lorsque le diabète est intense, le foie peut former du sucre aux dépens même des albuminoïdes ingérés. Néanmoins, le régime est nécessaire et réduit jusqu'à un certain point la glycosurie, s'il ne la fait pas disparaître.

Le *lait* est, dans les deux cas, un adjuvant du traitement fort utile. Loin d'être nuisible à la plupart des cas de diabète, comme on l'a si longtemps prétendu, il peut avoir une action fort efficace, dans le diabète par anhépatie surtout; ici encore, à lui seul, il peut faire disparaître la glycosurie. Il peut avoir aussi une action réelle dans le diabète par hyperhépatie; à maintes reprises nous avons vu le régime lacté, partiel ou absolu, amener une sédation, surtout si le diabète était symptomatique d'une cirrhose alcoolique hypertrophique, ainsi que nous en avons rapporté des exemples. Mais, de même que le régime alimentaire, il n'a dans ces cas qu'une efficacité incomplète, parfois même il semble n'exercer aucune action.

Quant aux *agents médicamenteux* proprement dits, leur action varie sensiblement suivant la forme de diabète. A-t-on affaire au diabète par anhépatie, on doit s'adresser aux excitants de la fonction hépatique. Si l'on traite un cas de diabète par hyperhépatie, c'est aux agents susceptibles de refréner cette activité exagérée qu'il faut faire appel. C'est à différencier ces deux ordres d'agents thérapeutiques que nous nous sommes appliqués ces dernières années; cette étude, que nous poursuivons chaque jour sur de nouveaux faits, nous a déjà donné des résultats fort nets.

Les excitants de la fonction hépatique sont communément d'une efficacité certaine. Au premier rang se place l'*extrait hépatique*, dont nous avons été les premiers à montrer l'efficacité dans le diabète par anhépatie; il nous a même aidés à prouver le rôle de l'insuffisance hépatique dans cette forme de diabète. D'administration facile, soit par ingestion, soit par voie rectale, il paraît le médicament de choix du diabète par anhépatie Il suffit, en général, de quelques doses d'extrait de foie, de 12 grammes chacune, représentant 100 grammes de foie frais, pour arriver à faire disparaître la glycosurie, à relever le taux de l'urée, à améliorer notablement l'état général. La cure consiste d'ordinaire à administrer douze doses d'extrait de foie, une tous les jours ou tous les deux jours; elle ne nécessite pas que le malade se soumette à un régime spécial ou apporte des changements dans son mode de vie.

Les alcalins et notamment les eaux de Vichy agissent dans le même sens et, bien souvent, nous avons vu la cure de Vichy amener de très grandes améliorations dans les cas de diabète par anhépatie.

Enfin, nous nous sommes adressés aussi, dans certains cas, au *massage direct du foie* et il semble que, pratiqué avec prudence, ce massage puisse être un adjuvant utile et contribuer à exciter les fonctions hépatiques insuffisantes.

En revanche, dans cette forme de diabète, il convient de s'abstenir de toute une

série d'agents thérapeutiques qui tendent à refréner la fonction glycogénique. Au premier rang se place l'extrait pancréatique, qui, dans certaines formes de diabète par anhépatie, paraît avoir exagéré la glycosurie, qui est en tout cas inutile. De même les opiacés, les bromures, l'antipyrine semblent plutôt nuisibles, les deux premiers surtout.

Dans le diabète par hyperhépatie les indications thérapeutiques sont inverses, réserve faite du régime alimentaire et du lait. L'opothérapie hépatique augmente la glycosurie, ou tout au moins ne la diminue pas ; c'est sur ce fait qu'est basée la méthode d'*opodiagnostic* que nous avons préconisée. La cure alcaline est également contre-indiquée, car elle est susceptible d'exagérer l'hyperfonctionnement hépatique duquel découle le diabète. Enfin le massage du foie nous a semblé sans effet appréciable dans le seul cas où nous ayons pu le mettre en pratique.

L'extrait pancréatique, inutile dans le diabète par anhépatie, peut, par contre, donner ici de bons résultats, que le diabète soit ou non d'origine pancréatique. Les opiacés, les bromures peuvent être administrés dans le diabète par hyperhépatie, mais, bien qu'ils aient amené quelques améliorations, leur action est loin d'être constante; l'antipyrine semble parfois efficace.

Il y a d'ailleurs lieu de poursuivre, en partant de cette division du diabète en deux variétés, l'étude méthodique des divers agents tour à tour préconisés contre cette maladie.

Bien qu'à cet égard notre étude ne soit pas terminée, nous pouvons actuellement conclure de nos recherches que, s'il est certaines prescriptions communes aux deux types de diabète (régime alimentaire, lait), la notion d'une condition physiopathologique différente pour chacun d'eux entraîne des indications thérapeutiques différentes. Dans un cas, il faut relever l'activité hépatique amoindrie, à l'aide de l'extrait hépatique, de la cure de Vichy, du massage du foie. Dans l'autre cas, il faut s'appliquer au contraire à calmer le fonctionnement hépatique : l'opothérapie pancréatique, les bromures, les opiacés, l'antipyrine peuvent ici trouver leurs applications.

TRAITEMENT DES CIRRHOSES ALCOOLIQUES DU FOIE

(N°s 44, 222, 257.)

Nous avons publié divers articles sur le traitement des cirrhoses alcooliques du foie, dans lesquels nous avons fait connaître la pratique de nos maîtres. De plus, nous avons nous-mêmes fait connaître divers agents thérapeutiques chimiques et physiques, qui nous ont donné certains bons résultats dans le traitement de ces maladies, à savoir : la *peptone iodée*, l'*extrait hépatique*, le *massage direct du foie*. Mais nous ne pensons pas qu'il soit utile d'y revenir ici.

TRAITEMENT DE LA CHOLÉMIE FAMILIALE

(Nos 235. 237, 240.)

Au cours de très nombreuses recherches faites, avec Lereboullet, sur l'état pathologique nouveau que nous avons décrit sous le nom de *cholémie simple familiale*, nous nous sommes préoccupés des règles thérapeutiques à instituer contre cet état. Ces règles, que nous avons fixées avec détail dans l'une de nos communications, sont celles que nous avons appliquées également à la plupart de nos malades atteints d'angiocholite chronique et appartenant à la famille biliaire (cirrhoses biliaires, ictères splénomégaliques, angiocholites anictériques). Elles nous ont permis d'obtenir, dans la plupart des cas, de très réelles et durables améliorations et de triompher d'un certain nombre des conséquences qu'entraîne à sa suite la cholémie familiale.

L'*hygiène alimentaire* représente le fondement du traitement. C'est l'emploi exclusif du lait *écrémé* d'abord, puis du régime lacté mitigé et enfin d'un régime alimentaire plus large qui nous a, chez la plupart de nos malades, donné les meilleurs résultats. Nous avons formulé de la manière suivante ces régimes, en les modifiant légèrement suivant les cas :

Premier régime. — Le malade se nourrira *exclusivement* de lait *écrémé*. Il en prendra de deux litres et quart à trois litres dans les vingt-quatre heures. Il le prendra par petites fractions souvent répétées et par tasse à thé, il l'additionnera d'une cuillère à café d'eau de chaux officinale.

Il aura recours chaque jour à un lavement évacuateur ou à un lavage intestinal. Il s'abstiendra en tout cas de tout laxatif à prendre par la bouche.

Il gardera un repos absolu ou presque absolu au lit ou sur la chaise longue.

Ce régime sera, en moyenne, suivi pendant deux semaines.

Deuxième régime. — Le malade fera quatre repas par jour : 8 heures; 11 heures; 5 heures; 8 heures.

Au premier et au troisième repas, il prendra un tiers de litre de lait.

Au deuxième et au quatrième repas, il prendra un potage au lait ou une bouillie au lait d'un tiers de litre (semoule, tapioca, vermicelle, farines diverses, sauf farines chocolatées).

Il prendra deux œufs peu cuits préparés sans beurre ni poivre.

Il prendra deux cuillères à café de confitures en gelée (sauf groseilles) ou deux cuillères à entremets de fruits cuits privés de leurs enveloppes (pommes, pruneaux, etc.).

Il prendra deux ou trois biscottes de légumine Woebt.

Il prendra un demi-litre de lait comme boisson.

Le lait sera toujours écrémé.

Le malade mettra un quart d'heure pour les petits repas, une heure pour les grands. Il demeurera allongé pendant une heure après chacun des petits repas, pendant deux heures après le deuxième repas et se couchera immédiatement après le quatrième.

Le malade aura exclusivement recours à des lavements s'il est nécessaire. Il suivra ce régime pendant deux semaines.

Troisième régime. — Le malade fera trois repas par jour : 8 heures; midi; 7 h. 1/2. Il se nourrira avec des aliments choisis entre les suivants :

Viandes blanches : veau, agneau, poulet, dinde, lapin.

Poissons légers : sole, merlan, turbot, barbue.
Lait. Fromages frais.
Œufs. Crèmes cuites.
Pâtes. Farines. Potages et bouillies au lait.
Légumes cuits (sauf choux, truffes, champignons, oseille, tomates). Potages maigres.
Fruits cuits, confitures, gâteaux secs.
Il mangera peu de pain et seulement de la croûte.
Il boira de l'eau simple, du lait, ou des infusions diverses.
Pendant les premiers temps de ce troisième régime, le malade gardera encore le repos, s'il est possible, après les repas.
Il aura toujours exclusivement recours à des lavements, s'il est nécessaire.
Ce dernier régime sera longtemps continué.

A l'hygiène alimentaire, nous avons joint avec avantage un *traitement hydrominéral*, pratiqué à domicile en dehors des saisons, ou aux stations mêmes pendant celles-ci. C'est ainsi que nous avons prescrit Évian, Vittel, Contrexéville, Martigny; nous avons aussi employé certaines eaux alcalines, faibles ou fortes, Pougues, Vichy ; on peut également recourir avec avantage aux eaux de Carlsbad, aux sels de Carlsbad, aux eaux de Vichy ou de Vals sulfatées. On doit, toutefois, selon nous, être très réservé dans l'emploi des eaux alcalines ou du bicarbonate de soude, dès que des symptômes dyspeptiques se surajoutent aux autres symptômes de la cholémie familiale.

Nous avons parfois fait appel à divers *agents médicamenteux* (sulfate de quinine à faibles doses en cas d'accès fébriles, calomel, etc.). Dans les cas de cholémie familiale à forme dyspeptique, nous nous sommes bien trouvés de l'emploi du pansement au bismuth tel qu'il est pratiqué par le professeur Hayem, de l'usage d'autres poudres inertes, telles que la craie préparée, le dermatol et aussi de l'application du maillot humide.

Enfin, nous avons souvent fait appel à l'*hydrothérapie*, à titre de médication adjuvante.

Grâce à ces diverses prescriptions, nous avons eu la satisfaction de voir survenir un grand nombre d'améliorations réelles, équivalant à de véritables guérisons. En même temps que le teint s'éclaircissait et que le sérum redevenait plus clair, nous voyions s'atténuer ou disparaître les symptômes secondaires à la cholémie familiale : troubles dyspeptiques, hémorragies, troubles nerveux, symptômes rénaux, etc. Sans doute, le régime alimentaire devait être poursuivi et le malade n'était pas pleinement guéri, puisque les conditions de prédisposition à l'infection biliaire subsistaient toujours. Mais l'amélioration était assez réelle et durable pour que nous puissions affirmer avoir agi favorablement sur la cholémie familiale et sur les autres types d'infection biliaire chronique où nous avons mis en œuvre ce traitement.

TRAITEMENT DE LA LITHIASE BILIAIRE

(N° 226.)

Chargés avec Fournier d'un rapport sur le *traitement de la lithiase biliaire* pour le dernier Congrès international de médecine, nous avons envisagé la question sous ses multiples faces. Laissant ici de côté les chapitres qui visent les ***guérisons spontanées*** et les ***pseudo-guérisons***, ainsi que les ***indications générales de l'intervention chirurgicale***, nous résumerons seulement la partie de notre travail qui touche à la ***prophylaxie*** et au ***traitement médical***, après toutefois avoir rappelé la *conception moderne de la lithiase biliaire* telle qu'elle découle de nombreux travaux auxquels nous nous sommes efforcés de prendre la plus large part.

Nature de la lithiase biliaire.

La lithiase biliaire ne saurait plus être aujourd'hui considérée comme l'expression d'un trouble de la nutrition générale. L'étude des conditions chimiques de la formation des calculs a montré, en effet, que les éléments constitutifs principaux de ces derniers sont fournis par les parois mêmes de l'appareil excréteur de la bile, que la cholélithiase est le résultat d'une angiocholécystite catarrhale. Les recherches bactériologiques ont prouvé la nature microbienne de celle-ci; la reproduction expérimentale de la lithiase a définitivement établi son origine infectieuse.

Cette conception actuelle de la maladie nous ramène à la théorie ancienne du catarrhe lithogène, mais avec cette différence et ce progrès, que nous sommes en état aujourd'hui de saisir la cause même de ce catarrhe des voies biliaires.

Cette cause est l'infection ascendante de l'appareil excréteur du foie par des germes venus de l'intestin, parmi lesquels le colibacille tient la première et plus importante place. Le bacille typhique qui, au cours de la dothiénentérie, envahit si fréquemment les voies biliaires et d'autres microbes encore peuvent être les agents de cette infection.

L'envahissement microbien ascendant se produit d'une façon extrêmement fréquente, mais il est certain que les infections banales sont incapables de déterminer par elles-mêmes de la lithiase, ni aucun autre processus pathologique, si aucun obstacle ne s'oppose à la sortie des produits sécrétés et des microbes eux-mêmes, si la chasse biliaire est normale. La stagnation de la bile qui, d'une part, est une cause éminemment favorable à l'ascension microbienne, agit encore, d'autre part, en retenant les noyaux des calculs, les calculs à peine formés, et en permettant ainsi leur accroissement et leur augmentation de consistance.

Les cholélithes peuvent se former dans toutes les parties de l'appareil biliaire extra et intrahépatique; mais c'est dans la vésicule surtout qu'ils séjournent et s'accroissent, car c'est là qu'ils sont le mieux à l'abri de la chasse biliaire.

Les travaux de Naunyn et de ses élèves ont bien mis en lumière les conditions physico-chimiques de la constitution des cholélithes; nous ne ferons que les résumer ici. La cholestérine et la chaux, éléments principaux des calculs, proviennent des parois de l'appareil excréteur atteint d'inflammation légère, catarrhale. Le mucus sécrété abondamment et l'épithélium desquamé, dégénéré, fournissent en grande quantité de la chaux et de la cholestérine. La chaux se combine aux pigments biliaires pour faire des précipités insolubles; les débris épithéliaux chargés de micro-organismes, les petits précipités de bilirubinate de chaux, agglutinés par le mucus, forment les centres primitifs, les noyaux des calculs. Ceux-ci s'accroissent ensuite par un processus sur lequel nous n'avons pas à insister.

Voici donc une lithiase d'origine pariétale et dont le mécanisme diffère complètement de celui d'un certain nombre d'autres lithiases dont les éléments constitutifs proviennent du sang lui-même et sont rejetés par sécrétion dans l'appareil excréteur.

Les lithiases pariétales, dont la lithiase biliaire est le type, reconnaissent, dans l'immense majorité des cas, une origine infectieuse. Il n'est pas impossible, toutefois, que certaines auto ou hétéro-intoxications puissent, elles aussi, déterminer l'angiocholécystite légère, catarrhale, nécessaire et suffisante à la production des cholélithes.

Prophylaxie de la lithiase biliaire.

Les conditions mêmes de la production des calculs biliaires font entrevoir la possibilité de s'opposer, du moins dans certaines circonstances, à leur développement. Il y a donc un véritable traitement prophylactique de la lithiase, dont la formule se déduit des origines mêmes de l'affection et dont les indications sont fournies par la connaissance de ses conditions étiologiques.

Il est tout d'abord une série de précautions hygiéniques que les individus prédisposés à la lithiase doivent observer aussi rigoureusement que possible. Pour ce qui a trait à l'hygiène alimentaire, les repas devront être pris à heures régulières; les aliments indigestes, les boissons alcooliques, etc., en un mot toutes les substances susceptibles de déterminer le catarrhe des voies digestives seront soigneusement évitées. Ces précautions hygiéniques ont pour but, les unes de s'opposer à la stagnation de la bile, les autres de maintenir la régularité des fonctions digestives dont les troubles favorisent au plus haut point l'infection ascendante des voies biliaires.

C'est également pour s'opposer à la stase biliaire qu'il faut éviter l'usage des vêtements susceptibles de déplacer, de déformer les organes abdominaux, de couder les voies biliaires extra-hépatiques, ou d'amoindrir le jeu de la partie inférieure du thorax dans les actes respiratoires. En effet, la pression exercée par le diaphragme sur le foie est une des causes de la pression d'excrétion de la bile. La respiration doit donc être aussi libre et aussi ample que possible, et, à ce point de vue, on comprend la nécessité des exercices physiques quotidiens, qui sont également favorables à la régularité des diverses autres fonctions.

Il est des circonstances dans lesquelles les risques de lithiase biliaire sont assez grands pour justifier l'adjonction à ces mesures hygiéniques de moyens thérapeutiques ayant également pour but de s'opposer à la fois à la stase biliaire et à l'infection ascendante, ou même de lutter contre elles si elles se sont déjà réalisées. Après la grossesse, l'allaitement, après certaines maladies générales infectieuses, la fièvre typhoïde, le paludisme, etc., en un mot, après tous les états et toutes les maladies susceptibles de s'accompagner d'infection biliaire et dans lesquelles se trouvent réunies les conditions étiologiques essentielles de la lithiase, le traitement prophylactique devrait être mis en œuvre. Il ne paraît pas douteux que, dans de tels cas, l'usage régulier des alcalins ne puisse rendre de réels services, ne serait-ce que par leur action fluidifiante sur le mucus des voies biliaires. Certains cholagogues et antiseptiques biliaires trouveraient également ici leurs indications (salicylate de soude, benzoate de soude, bile, etc.). Les massages abdominaux et, en particulier, les massages de la région vésiculaire seraient peut-être plus utiles encore. Enfin on pourrait recommander la pratique des grands lavages froids de l'intestin, suivant la méthode de Krull. Ces deux derniers moyens thérapeutiques, outre qu'ils favorisent les fonctions intestinales, agissent encore énergiquement sur les voies biliaires dont ils réveillent les contractions.

Traitement médical de la lithiase réalisée.

Une fois réalisée, la lithiase biliaire peut rester plus ou moins longtemps ou indéfiniment latente, ou se manifester par une série d'accidents et de complications dus aux migrations des calculs ou aux infections dont ils sont un point d'appel très puissant.

Le thérapeute doit donc se poser pour but : 1° de prévenir ces accidents; 2° de les traiter s'ils se sont produits; 3° de traiter la maladie elle-même. Nous n'envisagerons ici que ce dernier point.

On ne peut attendre de la thérapeutique médicale la guérison régulière et complète de la litbiase biliaire; les moyens dont elle dispose sont même assez précaires et les données expérimentales sur leur mode d'action sont encore absolument insuffisantes; elle peut toutefois dans de très nombreuses circonstances rendre aux lithiasiques de réels services.

Il faut envisager dans la litbiase biliaire : 1° le processus lithogene, c'est-à-dire l'angiocholécystite catarrhale infectieuse; 2° le produit de ce processus, les cholélithes. Les efforts thérapeutiques doivent être dirigés à la fois contre l'un et l'autre de ces éléments constitutifs de la maladie.

Indications fournies par la présence des calculs. — Nous avons dit que la guérison s'effectue spontanément dans certaines circonstances et que le premier terme en est l'expulsion des calculs par les voies normales. Une abondante sécrétion de la bile et une chasse biliaire énergique sont donc éminemment favorables à la réalisation de ce processus, surtout au moment où les calculs, sous une influence quelconque, ont commencé leur migration. De là l'idée d'une *médication cholagogue*.

Mais par leur volume et leur consistance, les calculs opposent un premier et très important obstacle à leur migration naturelle, à leur expulsion définitive. D'où l'idée, non moins logique, de l'emploi de substances capables de les dissoudre, de les fragmenter, l'idée d'une *médication litholytique*.

Médication cholagogue. — La question des cholagogues est encore à l'heure actuelle très discutée. Bien des substances, longtemps réputées pour augmenter d'une façon notable la sécrétion biliaire, semblent en réalité n'exercer qu'une action bien faible, sinon tout à fait nulle sur la fonction biligénique.

D'après les plus récentes recherches, la bile mérite seule la qualification de cholagogue (Schiff, Prévost et Binet, Sokoloff, Stadelmann, etc.); elle est le cholagogue naturel, comme l'urée est le diurétique physiologique.

L'expérimentation a montré que les biles d'animaux différents possèdent la même action et que l'on peut discerner dans cette action totale le rôle respectif des éléments constitutifs principaux de la bile: les sels biliaires augmentent la sécrétion totale, mais plus particulièrement celle des sels biliaires; les pigments déterminent la pléiochromie.

Parmi les autres cholagogues, bien moins puissants d'ailleurs que la bile, il faut citer le salicylate de soude, le salol, la térébenthine et ses dérivés, terpine, terpinol; le benzoate de soude, le chlorate de potasse, l'évonymine, le boldo, la pilocarpine, le podophyllin, l'hydrastinine, etc.

Certains purgatifs, aloés, rhubarbe, sulfate de soude et eaux minérales sulfatées sodiques, jalap, huile de croton, semblent exercer aussi une action cholagogue.

L'huile d'olives à haute dose, la glycérine, qui ont été préconisées pendant les crises de colique hépatique et qui ont semblé amener dans quelques cas une sédation rapide des symptômes, n'ont aucune action sur la sécrétion biliaire. Il en est de même des grands lavements froids, de l'eau absorbée en grande quantité.

Il y a lieu toutefois de distinguer à côté des cholagogues qui exercent une action sur la sécrétion biliaire les cholagogues d'excrétion, qui provoquent des contractions plus ou moins intenses de l'appareil excréteur de la bile. Certaines substances légèrement ou franchement purgatives, les lavements froids, le massage abdominal et vésiculaire, agissent surtout de cette façon.

Il faut remarquer ici que toutes les substances et tous les moyens cholagènes ou cholagogues sont en réalité bien inférieurs dans ces effets mêmes à l'alimentation ordinaire et aux repas.

En outre, il y a lieu de se demander si leurs propriétés, fussent-elles très nettes chez l'animal en expérience et dans des voies biliaires normales, ne sont pas amoindries ou annihilées lorsqu'il existe une angiocholite un peu intense ou de l'obstruction biliaire. Aussi leur efficacité dans le traitement des lithiases déjà anciennes est-elle des plus douteuses, et ne faut-il, en tout cas, attendre de leur emploi que des effets peu importants.

Eaux minérales. — Le bicarbonate de soude n'est pas cholagogue ou ne l'est qu'à un très faible

degré. Dans le traitement de la lithiase biliaire les eaux minérales bicarbonatées sodiques du type des eaux de Vichy tiennent cependant une très grande place. En réalité les sels de soude ont pour effet de rendre la bile plus fluide, le mucus biliaire, moins consistant; ils facilitent donc ainsi la chasse biliaire. Quant aux eaux bicarbonatées sodiques, bien que leur mode d'action soit encore mal élucidé, leur efficacité dans la lithiase biliaire n'est depuis longtemps plus douteuse. On peut ainsi résumer leurs effets : très fréquemment, dès le début ou au cours de la cure, crises de coliques hépatiques et expulsion de cholélithes; après les cures, éloignement plus ou moins considérable des crises, quelquefois même latence indéfinie de l'affection. Ajoutons que les fonctions digestives se régularisent, que l'état général s'améliore, et que ces résultats sont souvent attribuables à la disparition de perturbations fonctionnelles du foie, engendrées par la lithiase biliaire elle-même.

Certaines eaux de composition plus complexe, les eaux bicarbonatées, sulfatées, chlorurées sodiques, du type des eaux de Carlsbad, et même certaines eaux faiblement minéralisées, la source salée de Vittel, par exemple, exercent des effets indéniables, bien que leur mode d'action ne soit encore qu'incomplètement élucidé par la connaissance que nous avons des effets physiologiques des différents sels qui entrent dans leur composition.

Les cures hydro-minérales sont-elles capables d'amener des guérisons complètes définitives? Le fait est possible, probable même et très vraisemblable ; mais la démonstration matérielle manque.

Par contre, il n'est pas douteux que les cures même régulières soient souvent insuffisantes ; les chirurgiens ont eu dans des cas assez nombreux à intervenir chez des malades ayant été traités dans les stations hydro-minérales.

Quoi qu'il en soit, la lithiase biliaire, dégagée de toute complication contre-indiquant ou rendant inutiles les cures hydro-minérales, constitue l'une des indications les mieux définies de ces cures, qui restent, à tout considérer, le moyen thérapeutique le plus efficace dont nous disposions contre la lithiase.

Médication litholytique. — Depuis longtemps les médecins ont poursuivi l'idée de fragmenter, de dissoudre les calculs biliaires dans leurs points de formation. On sait la réputation qu'avait acquise le remède de Durande (éther et térébenthine). Mais cette réputation ne s'est pas maintenue; l'action des substances litholytiques a paru de plus en plus douteuse; elles ne sont plus guère employées aujourd'hui.

Il est cependant logique d'admettre qu'un certain nombre de corps qui possèdent une action dissolvante énergique sur les matériaux des calculs et qui s'éliminent justement en totalité ou en partie par les voies biliaires, sont susceptibles d'exercer cette action *in vivo*, sur les cholélithes renfermées dans ces voies.

Nous pensons donc qu'il y aurait grand intérêt à reprendre au point de vue expérimental et clinique cette question de la litholyse biliaire et nous avons pour notre part entrepris, avec la collaboration de M. Choay, quelques recherches sur ce sujet.

Indications fournies par l'angiocholécystite lithogène. — L'expulsion des calculs et le rétablissement de l'écoulement normal de la bile sont les conditions essentielles et indispensables de la guérison de l'inflammation lithogène.

Les cures hydro-minérales sont également ici très efficaces, tant à cause de leur action sur le foie lui-même que de leur action sur l'état général du malade.

On prescrit couramment contre l'infection lithiasique les antiseptiques biliaires ordinaires : salicylate de soude, salol, etc.; mais il est évident que le rôle antiseptique de ces substances est beaucoup trop faible pour que l'on puisse fonder sur leur seul emploi l'espoir d'obtenir une désinfection absolue des voies biliaires.

Il faut attacher beaucoup plus d'importance aux conditions hygiéniques et en particulier au régime alimentaire. L'hygiène des lithiasiques doit être rigoureusement surveillée. Nous avons déjà insisté sur ce point à propos du traitement prophylactique.

L'ensemble de ces divers moyens (cures hydro-minérales, cholagogues, antiseptiques biliaires, hygiène, régime alimentaire) est susceptible de donner dans de nombreux cas les meilleurs résultats au point de vue de la guérison complète du processus lithogène.

Traitement de la colique hépatique.
(N° 226.)

Il est une forme particulière de colique hépatique pour laquelle nous avons proposé l'appellation de *colique vésiculaire*. Cette forme emprunte, sans doute, ses caractères particuliers aux dimensions des calculs qui, trop volumineux, ne peuvent migrer. Lorsque les malades qui en sont atteints sont envoyés à Vichy ou à telle autre station, le plus souvent, la cure hydro-minérale suscite crises sur crises et dans nombre de cas les malades sont obligés d'interrompre leur cure sans être débarrassés. Les divers *cholagogues* amènent d'identiques résultats. Quant aux *litholytiques*, leur administration est généralement illusoire. Les malades sont ainsi acculés à une intervention chirurgicale.

Cependant, *celle-ci peut presque toujours être évitée*. Pour parvenir à ce résultat, il faut, non se proposer d'expulser les calculs ou de les dissoudre, mais de rendre la *vésicule tolérante pour les calculs*. C'est d'ailleurs selon ce mode que les lithiasiques guérissent presque toujours.

Ce visant, on ne fait donc que suivre la voie indiquée par la nature.

Pour parvenir à ce résultat, l'on condamne les malades au repos absolu au lit et au régime *exclusif* du lait *écrémé, pris par petites fractions, souvent répétées*. Le *physisme* de la vésicule se transforme sans doute, dans ces conditions, l'écoulement de la bile, d'intermittent, devenant continu. Quoi qu'il en soit, nous n'en sommes plus à compter les cas dans lesquels nous avons vu les crises cesser, si bien que l'on peut au bout de quelques semaines ramener par transitions les malades à une alimentation, choisie sans doute, mais assez large, les repas étant suivis de siestes dans la position horizontale.

TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE
(N° 216.)

Nous nous sommes ralliés à la théorie selon laquelle le syndrome de l'angine de poitrine serait lié à une névralgie ou une névrite du plexus cardiaque et nous avons cherché à établir que dans l'angine de poitrine dite vraie ou encore coronarienne, la névralgie ou la névrite du plexus cardiaque était causée par l'action des poisons urémiques.

Quand l'angine de poitrine ressortit à l'urémie, elle est grave doublement, parce que l'urémie est grave et qu'est grave toute atteinte du plexus cardiaque; mais sa gravité peut être singulièrement atténuée par le traitement.

Nous ne voulons pas, à l'occasion de l'une des manifestations de l'urémie, décrire en détail le traitement d'ailleurs bien connu de cette intoxication.

Au moment même des crises d'angor, il faut *savoir ne rien faire*, ou du moins n'administrer à l'intérieur que des remèdes anodins, en même temps qu'on emploiera divers agents externes : ventouses, sinapismes, frictions, etc.

La crise passée, le repos *absolu* et le régime lacté *intégral* représenteront pour quelque temps toute la thérapeutique. On pourra y joindre des lavages intestinaux et des sudations obtenues au moyen de frictions, d'enveloppements chauds, d'ingestions de lait bouillant.

Plus tard, on pourra graduellement permettre un peu d'exercice et même de fatigue; en même temps qu'on autorisera des œufs d'abord, puis des pâtes et des farines, des légumes et des fruits.

Le seul médicament utile sera l'iode administré sous la forme de peptone iodée ou sous la forme d'iodure de sodium.

A la moindre alerte d'ailleurs, ou même, par intervalles, d'une façon systématique, le malade sera remis au repos et au lait. De nouvelles crises seront ainsi évitées, pendant un temps pour ainsi dire indéfini.

TRAITEMENT DE LA CHLOROSE

(Nos 46, 66, 158, 174, 175, 197, 225 et *Thèse d'Éliason*[1].)

A diverses reprises, nous avons discuté et fixé le traitement de la chlorose. Il a pour base, le repos, un régime alimentaire approprié, l'administration du fer et de l'acide chlorhydrique ou de l'arsenic, enfin l'hydrothérapie.

Dans ces dernières années, on a vanté le traitement opothérapique de la chlorose, les uns préconisant l'extrait médullaire, les autres l'extrait ovarien. Aussi avons-nous cru devoir reprendre, à ce point de vue, l'étude de ces extraits. Ci-dessus, nous avons donné un aperçu de nos recherches et des résultats obtenus.

On sait que, dans les anémies, et dans l'anémie chlorotique en particulier, lorsqu'un amendement se produit dans l'état des malades et lorsqu'elles guérissent, en même temps que l'examen clinique permet d'observer des modifications favorables, l'examen hématologique fournit des indications parallèles; les hématies passent par deux phases : elles se multiplient d'abord, elles se chargent en hémoglobine ensuite.

Sous l'action du traitement ferrugineux, à maintes reprises, après le professeur Hayem qui, le premier, les a observés et décrits, nous avons vu ces changements s'effectuer dans le sang des malades.

Les médicaments qui sont communément vantés comme des succédanés, ou comme des rivaux du fer, amènent bien en général les hématies à la phase de multiplication, mais là s'arrête leur action et la phase de perfectionnement ne se dessine pas ou à peine.

1. Eliason, *loc. cit.*

Ainsi en a-t-il été dans les expériences que nous avons poursuivies soit sur la moelle osseuse soit sur l'ovaire et encore la multiplication des hématies fut-elle peu notable, si bien que les malades n'obtenaient pas un gain beaucoup plus grand que si elles n'avaient pris aucun remède.

Un médicament nouveau qui, au contraire, nous a donné des résultats satisfaisants et très encourageants, c'est le cacodylate de fer.

A priori, cela se conçoit, puisqu'il est composé des deux corps, arsenic et fer, qui ont été le plus justement prônés dans la chlorose, le fer étant supérieur à l'ordinaire, mais l'arsenic l'emportant dans la chlorose des garçons et dans certaines chloroses féminines.

Non seulement le cacodylate de fer est intéressant à envisager comme arséniate de fer, mais il possède cette vertu rare, pour un sel de fer, d'être aisément injectable sous la peau. Il est localement bien toléré et ne donne lieu à aucun phénomène toxique au niveau des reins, bien mieux, nous l'avons vu faire disparaître rapidement une albuminurie légère qui existait chez plusieurs de nos malades.

Donc, soit que l'on veuille traiter la chlorose à la fois par l'arsenic et le fer, soit que l'on veuille épargner à l'estomac toute action médicamenteuse, l'on pourra recourir au cacodylate de fer qui, bien entendu, administré exclusivement par la voie hypodermique, dans la seconde éventualité, pourra être ingéré par la bouche dans la première.

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

(N°s 74, 78, 124. 125, 156, 174, 245.)

Nous avons suffisamment insisté antérieurement sur les résultats que nous ont donnés le *gaïacol synthétique* et le *phosphate de gaïacol* dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, pour qu'il soit nécessaire d'y revenir.

Rappelons aussi nos recherches sur le traitement de la fièvre des tuberculeux par l'*anilipyrine* d'une part, les *badigeonnages de gaïacol* et de *créosol* d'autre part; enfin, mentionnons les excellents résultats que nous a donnés l'*extrait de foie* dans les hémoptysies de la tuberculose.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1880-1883

1. Présentation d'une volumineuse hydronéphrose. *Bull. Soc. Anatomique*, 1880, mai, p. 331.
2. Un cas d'hémi-lésion de la moelle épinière. *Archiv. de Neurologie*, 1882, t. I, n° 9, mai, p. 273.
3. Occlusion intestinale. *Bull. Soc. Anatomique*, 1883, janvier, p. 44.
4. Calcification de la plèvre. *Bull. Soc. Anatomique*, 1883, mars, p. 193.
5. De la symphyse cardiaque. Des insuffisances valvulaires qui peuvent en résulter, avec M. Hayem. *Union Médicale*, 1883, 27 septembre, p. 541 et 2 octobre, p. 577.
6. Cancer primitif enkysté du foie. Cancer secondaire des lymphatiques des ganglions du hile et de la veine porte, avec M. Hayem. *Rev. de Médecine*, 1883, p. 952.

1884

7. Note sur les altérations histologiques du foie dans le choléra, avec Hanot. *Bull. Soc. de Biologie*, 6 décembre, p. 685.
8. Cirrhose du poumon; dilatation des bronches; broncho-pneumonie aiguë. *Bull. Soc. Anatomique*, juillet, p. 470.
9. Contribution à l'étude anatomo-pathologique de la dilatation des bronches. De l'état des vaisseaux dans les parois des bronches dilatées, avec Hanot. *Archiv. de Physiologie*, t. II, p. 153,
10. Thrombose artérielle marastique. *Bull. Soc. Anatomique*, décembre, p. 668.
11. Cancer adénoïde du foie, avec Dérignac. *Gaz. Médicale de Paris*, 19 janvier, p. 28.
12. Rétrécissement mitral pur (maladie de Duroziez). *Gaz. Médicale de Paris*, 26 avril, p. 198.
13. Note sur deux cas de pneumonie typhoïde, avec M. Hayem. *Arch. Gén. de Médecine*, mars, p. 257.
14. Hématologie clinique, avec Lion. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 583 et 713.
15. Note sur les modifications du système nerveux chez un amputé, avec M. Hayem. *Archiv. de Physiologie*, t. I, p. 430.

1885

16. Thrombose artérielle marastique. Gangrène de la jambe chez un phtisique. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 225.
17. Pleurésie purulente au cours d'un cancer du sein. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 62.

18. Note sur les altérations histologiques du foie dans le choléra à la période algide, avec Hanot. *Arch. de Physiologie*, t. I, p. 301.

1886

19. Un cas de persistance simple du canal artériel. *Bull. Soc. Clinique*, 10 juin, p. 105.
20. Contribution à l'étude du cancer primitif du foie. Cancer massif du foie. Thèse de doctorat. Paris.

1887

21. Rapport sur la candidature de Girode au titre de membre adjoint de la Société anatomique. *Bull. Soc. Anatomique*, octobre, p. 595.
22. Notes sur les vergetures du thorax. *Archiv. Gén. de Médecine.*
23. Contribution à l'étude de la sclérose en plaques à forme paralytique; de la variété hémiplégique, avec Lion. *Archiv. de Physiologie*, t. II, p. 126, 1er juillet.
24. Note sur deux cas de choléra nostras, avec Lion. *Bull. Soc. Clinique*, 27 octobre, p. 119; *France Médicale*, t. XXXIII, 10 décembre.
25. A propos d'une communication sur l'apoplexie hystérique. *Bull. Soc. Clinique*, 10 mars, p. 55.

1888

26. Note sur un microbe trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 avril, p. 325.
27. Tuberculose expérimentale du foie, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 novembre, p. 727.
28. De la recherche des micro-organismes dans les épanchements pleuraux, avec Lion. *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre, p. 662.
29. Études sur les maladies du foie, avec Hanot. 1 vol. chez Asselin et Houzeau.
    Ce volume renferme l'étude des néoplasmes hépatiques : cancer primitif et secondaire, sarcomes, mélanomes, kystes non parasitaires et angiomes.

1889

30. Artérites infectieuses expérimentales, avec Lion. *Bull. Soc. Biologie*, 12 octobre, p. 583.
31. Deuxième note sur un microbe trouvé dans un cas d'endocardite infectieuse, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 janvier, p. 21.
32. Note sur une affection du chat désignée sous le nom de *cancroïde des lèvres*, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juin, p. 381.
33. Tuberculose de la peau à forme papillomato-crustacée, avec M. Brissaud. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 janvier, p. 40.
34. Hystérie tabagique. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 octobre, p. 428.
35. Sur les formes de la tuberculose hépatique, avec Hanot. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 515, novembre.
36. De la syphilis médullaire précoce, avec Lion. *Archiv. Gén. de Médecine*, p. 402-526-665.

1890

37. Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 décembre, p. 739.
38. Note sur la tuberculose des volailles, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 octobre, p. 522. Mémoire, p. 92.

39. Note sur l'anatomie pathologique de la tuberculose du foie chez la poule et le faisan, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 octobre, p. 542.
40. Note sur la cirrhose tuberculeuse expérimentale du foie, avec Hanot. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 octobre, p. 580.
41. Sur un cas de syphilis médullaire précoce. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 juillet, p. 644.
42. De la cirrhose alcoolique hypertrophique, avec Hanot. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 30 mai, p. 492 et *Bull. Médical*, 25 mai, p. 481.
43. Réponse à une lettre du professeur Semmola, à propos de la cirrhose alcoolique hypertrophique. *Bull. Médical*, 2 juillet, p. 617.
44. De la curabilité et du traitement des cirrhoses alcooliques. *Gaz. Hebdomadaire*, 19 avril, p. 184.
45. Sur le sulfonal. *Gaz. Hebdomadaire*, 21 juin, p. 290.
46. Des causes et du traitement de la chlorose. *Gaz. Hebdomadaire*, 27 septembre, p. 455.
47. Note sur l'origine bulbaire du tic de la face, avec Cadiot et Roger. *Rev. de Médecine*, p. 431 et *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 10 septembre.

1891

48. Des angiocholites infectieuses ascendantes suppuratives, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 mars, p. 217.
49. Fièvre typhoïde expérimentale, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 2 mai, p. 302 et *Gaz. Médicale de Paris*, 23 mai, p. 241.
50. Pouvoir pyogène du bacille d'Eberth, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mai, p. 352.
51. Inoculation de la tuberculose aviaire au cobaye, avec Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 juillet, p. 640. Mémoire, p. 81.
52. Note sur la tuberculose du chien, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 17 janvier, p. 20.
53. Tumeurs blanches produites chez le lapin par inoculation intrapéritonéale de la tuberculose aviaire, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 31 janvier, p. 66.
54. Inoculation aux gallinacés de la tuberculose des mammifères, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 juillet, p. 640. Mémoire, p. 87.
55. Contribution à l'étude clinique et bactériologique du choléra nostras, avec Girode. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 6 février, p. 51 et *Bull. Médical*, 8 février, p. 119.
56. Sur les causes, les lésions et la nature de l'anémie pernicieuse progressive. *Gaz. Hebdomadaire*, 9 septembre, p. 449.
57. Des paralysies infectieuses expérimentales, avec Lion. *Gaz. Hebdomadaire*, 6 juin, p. 271.
58. Sur les relations de la tuberculose des mammifères avec celle des gallinacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Médical*, 26 juillet, p. 707.
59. Étude expérimentale sur le pneumothorax et sur les réflexes d'origine pleurale, avec Roger. *Rev. de Médecine*, p. 977, 10 décembre.
60. Contribution à l'étude de la tuberculose aviaire, avec Cadiot et Roger. Congrès de la tuberculose, p. 69.

1892

61. Histogenèse du Tubercule hépatique expérimental, avec Girode. Congrès de la tuberculose, p. 617.
62. Sur les paralysies produites par le bacille d'Escherich, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 13 février, p. 127.
63. Sur la cirrhose tuberculeuse du foie, avec Hanot. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 72.
64. Le benzonaphtol. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 6 mai, p. 310.
65. Anatomie comparée des valvules sigmoïdes du cœur, avec Roger. *Arch. Gén. de Médecine*, décembre, p. 667.

66. Pathologie du sang, article du *Traité de médecine* de Charcot-Bouchard-Brissaud, t. II, p. 457.
Cet article contient l'étude de la séméiologie du sang et de sa pathologie : chlorose, anémie pernicieuse progressive, lymphadémie et leucémie.

1893

67. De l'action du bicarbonate de soude sur le chimisme stomacal. Mémoire. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 juillet, p. 147 et *Gaz. Médicale de Paris*, 21 octobre, p. 147.

68. Des poisons produits par le bacille intestinal d'Escherich. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 février, p. 214.

69. Action de l'acide lactique sur le chimisme stomacal, avec Dominici. Mémoire. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 décembre, p. 165.

70. Angiocholite et cholécystite typhiques expérimentales, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 23 décembre, p. 1033.

71. Cholécystite purulente provoquée par le bacille d'Eberth, avec Girode. *Bull. Soc. de Biologie*, 2 décembre, p. 956.

72. Sur la pluralité des lésions de la syphilis médullaire, avec Lion. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 avril, p. 430 et *Gaz. Médicale de Paris*, 6 mai, p. 208.

73. Contribution à l'étude des bactéries intestinales, avec Lion. Mémoire. *Soc. de Biologie*, 18 mars, p. 55.

74. Du gaïacol synthétique, avec Maurat. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 novembre, p. 903.

75. Note sur les abcès tuberculeux expérimentaux du foie. *Mercredi Médical*, 9 août, 3e Congrès de la tuberculose. Compte rendu, p. 434.

76. Tuberculose expérimentale de la chèvre, avec Cadiot et Roger. Congrès de la tuberculose, p. 445.

77. Sur la cirrhose musculaire tuberculeuse, avec Cadiot et Roger. Congrès de la tuberculose, p. 464.

1894

78. Note sur l'action antipyrétique du gaïacol et du créosol synthétiques employés en badigeonnages. *Bull. Soc. de Biologie*, 14 avril, p. 281.

79. Action de l'acide chlorhydrique sur les microbes. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 novembre, p. 706.

80. Angiocholite et cholécystite cholériques expérimentales, avec Dominici. Mémoire. *Soc. Biologie* 13 janvier, p. 11.

81. De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaires, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 janvier, p. 38.

82. Angiocholite et cholécystite colibacillaires expérimentales, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 janvier, p. 40.

83. Recherches sur le nombre des microbes du tube digestif, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 février, p. 117.

84. Sur l'infection expérimentale des voies biliaires par le streptocoque, le staphylocoque doré et le pneumocoque, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 24 février, p. 175.

85. Action du régime lacté sur le microbisme du tube digestif, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 14 avril, p. 277.

86. La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne? avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 juin, p. 485.

87. Sur un cas de fièvre typhoïde compliquée de parotidite double et suivie de lithiase biliaire, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 juillet, p. 578.

88. Action du bicarbonate de soude sur le chimisme stomacal dans l'hypopepsie, avec Modiano. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 juillet, p. 607.

89. Note sur les altérations histologiques du foie chez les animaux tuberculeux, avec Cadiot. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 décembre, p. 792.
90. Les tumeurs malignes chez les animaux, avec Cadiot et Roger. *Presse Médicale*, 14 juillet, n° 28, p. 249.

1895

91. Recherches expérimentales sur la tuberculose des voies biliaires, avec Claude. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre, p. 841.
92. L'antisepsie intestinale par la purgation, avec Dominici. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre, p. 826.
93. Note sur la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juin, p. 419.
94. Du sang défibriné comme milieu de culture, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 novembre, p. 759.
95. Sur la cirrhose morveuse du foie chez le cheval, avec Cadiot. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 juillet, p. 598.
96. Inoculation de la tuberculose des mammifères aux psittacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 14 décembre, p. 812.
97. Inoculation de la tuberculose des mammifères aux gallinacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 décembre, p. 785.
98. De la colibacillose. *Semaine Médicale*, p. 1.
99. Essais de sérothérapie dans la syphilis, avec Fournier. *Semaine Médicale*, p. 181, 27 avril.
100. Cancer des voies biliaires par effraction dans le cancer primitif du foie, avec Claude. *Arch. Gén. de Médecine*, p. 515.
101. Contribution à l'étude de la cirrhose biliaire chez l'enfant, avec Fournier. *Rev. mensuelle des Maladies de l'Enfance*.
102. Colibacillose. Article du *Traité de Médecine* Brouardel-Gilbert, t. I.
    Cet article renferme les principales données relatives à la biologie et à l'action pathogène du colibacille.

1896

103. Remarques au sujet des cultures microbiennes dans le sang défibriné. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 janvier, p. 1.
104. La culture du pneumocoque dans le sang défibriné, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 janvier, p. 2.
105. Du rôle des microbes dans la genèse des calculs biliaires, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 février, p. 155.
106. Le bacille de la psittacose, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 décembre, p. 1099.
107. Note préliminaire sur l'opothérapie hépatique, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 novembre, p. 934.
108. Action des extraits hépatiques sur la glycosurie occasionnée par l'injection intra-veineuse de glycose, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 décembre, p. 1081.
109. De l'action des extraits hépatiques sur la glycosurie alimentaire, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 décembre, p. 1112.
110. De l'action des extraits hépatiques sur la glycosurie toxique et la glycosurie nerveuse expérimentales, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 décembre, p. 1114.
111. Tuberculose expérimentale du foie par l'artère hépatique, avec Claude. *Bull. Soc. de Biologie*, 16 mai, p. 485.

112. Cystite-primitive à colibacilles, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 novembre, p. 980.
113. Cirrhose alcoolique hypertrophique pigmentaire, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 décembre, p. 1078.
114. Stéthographe bilatéral, avec Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 novembre, p. 979.
115. Unicité des tuberculoses humaine et aviaire, avec Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 février, p. 144.
116. Note sur la tuberculose des perroquets, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 janvier, p. 105.

1897

117. Inoculation de la tuberculose des gallinacés aux mammifères, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 février, p. 140.
118. Essai de stéthographie bilatérale, avec Roger. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 15 mai, p. 455.
119. Brûlure de l'œsophage par l'ammoniaque ; expulsion de la muqueuse œsophagienne, avec Grenet. *Bull. Soc. anatomique*, novembre, p. 806.
120. La tuberculose des perroquets ; ses rapports avec la tuberculose humaine, avec Cadiot et Roger. *Presse Médicale*, 29 janvier, n° 9, p. 49.
121. Contribution à l'étude de la psittacose, avec Fournier. Rapport. *Bull. Académie de Médecine*, 20 octobre.
122. Notice sur les travaux de Hanot, ancien vice-président de la Société. *Bull. Soc. de Biologie*, p. 1.
123. De la tétanie hépatique. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 108.
124. Du phosphate de gaïacol. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 février, p. 211.
125. De l'opothérapie hépatique dans les hémorragies, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 8 mai, p. 445.
126. De l'opothérapie hépatique dans le diabète sucré, avec Carnot. *Semaine Médicale*, 19 mai, n° 24, p. 189.
127. Sur la préparation des extraits hépatiques, avec Carnot et Choay. *Bull. Soc. de Biologie*, 4 décembre, p. 1028.
128. Angiocholite infectieuse oblitérante et cirrhose biliaire hypertrophique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, p. 692, 10 juillet.
129. Lithiase biliaire expérimentale, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 octobre, p. 956.
130. Photographie des calculs biliaires par les rayons X, avec Fournier et Oudin. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 mai, p. 506.
131. Fréquence de la tuberculose dans les grandes paralysies infantiles, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 mars, p. 293.
132. Du souffle chlorotique de la veine cave supérieure et des troncs brachio-céphaliques, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er mai, p. 406.
133. De la main succulente dans l'hémiplégie, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 5 juin, p. 535.
134. Cirrhose alcoolique hypertrophique diffuse, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juillet, p. 637.
135. Lymphangite pneumococcique, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 janvier, p. 109.
136. De l'antipyrine et de son emploi en thérapeutique, avec Yvon. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juillet, p. 634.
137. Étude sur la psittacose, avec Fournier. *Presse Médicale*, 16 janvier, n° 5, p. 25, t. I.
138. Essais de stéthographie bilatérale, avec Roger. *Rev. de Médecine*, p. 1, 10 janvier.
139. Séméiologie du sang. Article du *Traité de Pathologie générale* de Bouchard, t. IV, p. 43.

Cet article reproduit avec diverses additions une partie de celui que nous avons inséré antérieurement dans le Traité Charcot-Bouchard-Brissaud.

140. Les formes cliniques des cirrhoses du foie, avec Surmont. Rapport Congrès International, Moscou, t. III, p. 145 et *Presse Médicale*, 25 août, n° 70, p. 3, t. II.

Ce rapport contient une description sommaire de chacun des types de cirrhose individualisés en 1897, ainsi qu'un essai de classification des cirrhoses.

141. Sur les causes essentielles de la chlorose. Rapport Congrès International, Moscou, t. III, p. 226 et *Presse Médicale*, 18 août, n° 68, p. 96, t. II.
Ce rapport reproduit les idées que nous avions déjà développées dans le Traité Charcot-Bouchard-Brissaud sur la nature de la chlorose.

1898

142. D'un moyen de faire apparaître un bruit de souffle continu dans la jugulaire externe chez les chlorotiques. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 juillet, p. 850.
143. Sur les rapports qui existent entre les quantités de glycose absorbées et éliminées, avec Carnot. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mars, p. 330.
144. Sur les causes influençant le rapport d'élimination du glycose, avec Carnot, *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mars, p. 332.
145. Sur la forme splénomégalique de la cirrhose biliaire hypertrophique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 mars, p. 347.
146. De l'adénomégalie dans la cirrhose biliaire hypertrophique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 4 juin, p. 613.
147. Du bruit de rappel paradoxal, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 janvier, p. 47.
148. De la symphyse péricardo-périhépatique, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 janvier, p. 48.
149. De l'anémie séreuse, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 janvier, p. 115.
150. Sur un procédé permettant de transmettre la tuberculose des mammifères aux gallinacés, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 novembre, p. 1065.
151. Inoculabilité de la tuberculose des mammifères au dindon, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 décembre, p. 1112.
152. De l'influence de la colique hépatique sur la glycosurie diabétique, avec Weil. *Bull. de la Soc. Médicale des Hôpitaux*, 22 juillet, p. 633.
153. Les tubercules hépatiques chez l'homme. *Presse Médicale*, 6 avril, n° 29, p. 165, t. I.
154. Les tubercules hépatiques chez les animaux. *Presse Médicale*, 13 avril, n° 31, p. 178, t. I.
155. Les tubercules hépatiques expérimentaux. Histogenèse des tubercules. *Presse Médicale*, 30 avril, n° 37, p. 225, t. I.
156. Pathogénie de la lithiase biliaire. Historique et étude critique, avec Fournier. *Presse Médicale*, 14 mai, n° 41, p. 256, t. I.
157. Pathogénie de la lithiase biliaire. Étude bactériologique et expérimentale, avec Fournier. *Presse Médicale*, 21 mai, n° 43, p. 275, t. I.
158. Opothérapie médullaire dans la chlorose, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 2 avril, p. 406.
159. Étude d'un cas d'acromégalie à l'aide des rayons X, avec Garnier et Poupinel. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 janvier, p. 119.
160. Action du benzonaphtol sur le microbisme intestinal, avec Galbrun. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 mai, p. 502.
161. Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 octobre, p. 992.
162. Modifications du volume du foie dans la pneumonie lobaire, avec Grenet. *Bull. Soc. de Biologie*, 24 décembre, p. 1181.
163. L'indicanurie, symptôme d'insuffisance hépatique, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 26 mars, p. 346.
164. Kyste hydatique suppuré gazeux du foie, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 juin, p. 657.
165. Étude d'un cas de purpura hémorragique, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 octobre, p. 995.
166. Le cancer chez les diabétiques, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 décembre, p. 1121.
167. Le foie est composé de lobules sanguins, avec Weil. *Presse Médicale*, 20 août, n° 69, p. 97, t. II.
168. Sur trois cas de leucémie aiguë, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, décembre.
169. De la mort par insuffisance capsulaire dans la maladie d'Addison, avec Grenet. *Journal des Praticiens*, 14 mai, p. 155.

170. Kystes hydatiques du foie, avec Surmont. *L'Écho Médical du Nord*, 20 mars, n° 62, p. 135 et 27 mars, n° 63, p. 147.
171. Leçon sur les alcaloïdes. *Rev. de l'Antisepsie*, 25 septembre, n° 33, p. 1028.
172. Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire. *Archiv. Gén. de Médecine*, septembre.
173. Maladies du foie. Article du *Traité de Médecine et Thérapeutique* de Brouardel-Gilbert, t. V.
Dans cet article, écrit avec la collaboration de Surmont, Fournier, Garnier, est envisagée d'abord la sémiologie du foie ; ensuite sont étudiées les maladies des voies biliaires, des vaisseaux du foie, du péritoine périhépatique et enfin du parenchyme hépatique proprement dit.
174. De l'état actuel de l'opothérapie, avec Carnot. Rapport au Congrès de Médecine de Montpellier, avril 1898.
Ce rapport traite de la préparation des extraits, de leur pharmacologie et de leur action thérapeutique individuelle.
175. L'opothérapie. Traitement de certaines maladies par les extraits d'organes animaux, avec Carnot. Plaquette de la collection Critzmann, n° 10. Masson, éditeur.
Cette plaquette reproduit avec de nouveaux développements les chapitres contenus dans le rapport ci-dessus.

1899

176. Sur la cirrhose alcoolique hypertrophique anascitique. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 mai, p. 419.
177. Note sur l'ictère acholurique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril, p. 261.
178. Du chimisme hépatique dans la chlorose, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril, p. 262.
179. A propos du pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 avril, p. 278.
180. Note sur les pigments que contient le sérum sanguin dans l'ictère hémaphéique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 avril, p. 295.
181. Forme hépatomégalique de la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique, avec Castaigne *Bull. Soc. de Biologie*, 20 mai, p. 403.
182. Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 463.
183. Note sur un cas de cirrhose tuberculeuse partielle avec dégénérescence graisseuse et hépatite parenchymateuse, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 464.
184. La tension artérielle dans la pneumonie, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juillet, p. 633.
185. Pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux dans l'ictère hémaphéique des pneumoniques, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 juillet, p. 733.
186. De l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 octobre, p. 841.
187. Recherches sur l'état de la tension artérielle dans la cirrhose alcoolique du foie, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, p. 59.
188. De l'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse, avec Garnier. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 juillet, p. 729.
189. De l'indicanurie comme symptôme isolé de l'insuffisance hépatique, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 février, p. 131.
190. Sur la tension des liquides ascitiques, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 juin, p. 511.
191. Les leucocytes dans la chlorose, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 4 février.
192. La défense de l'organisme par la fibrine, avec Fournier. *Semaine Médicale*, p. 204, 14 juin.
193. Du diabète sucré par insuffisance chronique du foie ou par anhépatie chronique, avec Weil. *Semaine Médicale*, p. 385.
194. De l'abaissement de la pression artérielle dans les cirrhoses alcooliques du foie, avec Garnier. *Presse Médicale*, 4 février, n° 10, p. 57, t. I.

195. Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie, avec Grenet. *Arch. Générales de Médecine*, 1er semestre, Février.

196. Contribution à l'étude de la leucémie aiguë, avec Weil. *Archives de Médecine expérimentale*, mars, p. 157.

197. Maladies du sang. Article du *Traité de Médecine*, Bouchard-Brissaud, 2e édition, t. III, p. 475. Cet article est la reproduction, avec de nombreuses additions, de celui que nous avions publié dans la 1re édition du Traité Charcot-Bouchard-Brissaud.

1900

198. Le liquide céphalo-rachidien dans la cholémie, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre, p. 877.

199. La somnolence des ictériques, avec Castaigne. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre, p. 880.

200. Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires, avec Castaigne et Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai, p. 464.

201. Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires, avec Castaigne et Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mai, p. 483.

202. Sur une nouvelle classification chimique des dyspepsies, avec Chassevant. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai, p. 462.

203. Cirrhose alcoolique hypertrophique avec diabète, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai, p. 467.

204. Sur l'indicanurie physiologique et expérimentale chez l'homme sain, avec Weil. *Bull. Soc. de Biologie*, 7 juillet, p. 685.

205. A propos du procès-verbal. La cirrhose biliaire splénomégalique ou mieux hypersplénomégalique. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 avril, p. 465.

207. De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire, avec Castaigne et Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juillet, p. 948.

208. Étude sur la cirrhose biliaire hypersplénomégalique, avec Fournier. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 25 mai, p. 644 et *Presse Médicale*, 30 mai, p. 199.

209. Les angiocholites anictériques, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 avril, p. 477.

210. La néphrite biliaire, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 avril, p. 490.

211. Contribution à l'étude de la famille biliaire. Des ictères acholuriques simples, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 2 novembre, p. 1052.

212. Contribution à l'étude de la famille biliaire. Diathèse biliaire et hépatisme, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 16 novembre, p. 1091.

213. Diathèse biliaire et hépatisme, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 23 novembre p. 1126.

214. A propos du terme diathèse biliaire, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 7 décembre, p. 1171.

215. De la tuberculisation secondaire des ganglions néoplasiques, avec Weil. *Archives de Médecine expérimentale*, mai, p. 257.

216. Sur l'origine urémique de l'angine de poitrine des artério-scléreux, avec Garnier. *Presse Médicale*, p. 263, t. II.

217. Le nanisme mitral, avec Rathery. *Presse Médicale*, 9 mai, n° 37, p. 225.

218. Le nanisme mitral. Sa pathogénie, avec Rathery. *Presse Médicale*, 12 mai, n° 38, p. 231.

219. Sur un cas de cirrhose biliaire splénomégalique, avec Lereboullet. *Gaz. Hebd.*, 19 avril.

220. Du foie dans les anémies, avec Garnier. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Pathologie interne*, p. 224.

221. Des divers types de tuberculose hépatique suivant la voie d'apport du bacille de Koch, avec Claude. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Pathologie générale et expérimentale*, p. 180.

222. Sur la peptone iodée, avec Galbrun. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 495.

223. Du cacodylate de fer, avec Lereboullet. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 85.

224. De l'opothérapie hépatique et de l'opodiagnostic dans le diabète sucré, avec Carnot. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 452.

225. Sur l'opothérapie gastrique, avec Chassevant. Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 373.

226. Traitement de la lithiase biliaire, avec Fournier. Rapport Congrès International de Médecine. Volume *Section de Thérapeutique*, p. 15 et *Journal des Praticiens*, p. 622.
Les principales parties de ce rapport sont résumées dans notre exposé de titres.

227. La lécithine en thérapeutique, avec Fournier. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 février, p. 145.

1901

228. Sur les urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mars, p. 276.

229. De l'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mars, p. 279.

230. De l'état des urines dans l'ictère acholurique, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 9 mars, p. 281.

231. Les causes de la splénomégalie dans les cirrhoses biliaires, avec Lereboullet. *Bull. Soc. de Biologie*, 30 mars, p. 375.

232. Sur le degré de fréquence de la cholémie chez l'homme, avec Lereboullet et Herscher. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 juin.

233. Étude sur la cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique et tuberculeuse, avec Castaigne. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1er février, p. 63.

234. Des hémorragies dans l'ictère acholurique simple, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 15 mars, p. 266, n° 10.

235. Contribution à l'étude de l'ictère acholurique simple, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 mai, p. 475, n° 17.

236. Des cholémies anictériques, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 mai, p. 479, n° 17.

237. Ictère acholurique simple à forme dyspeptique, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 17 mai, p. 482, n° 17.

238. La forme rénale de l'ictère acholurique, albuminurie intermittente, albuminurie continue, hémoglobinurie paroxystique, avec Lereboullet. *Bull. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juin, n° 22, p. 662.

239. Des lésions intestinales causées par l'élimination des poisons à propos d'un cas d'intoxication par le sublimé corrosif, avec Herscher, *Bull. Soc. Anatomique*, mars, p. 268.

240. La cholémie simple familiale, avec Lereboullet. *Semaine Médicale*, 24 juillet, p. 241.

241. Volume de Thérapeutique du Congrès International de 1900, avec Chassevant, chez Masson.

242. Article Thérapeutique générale, avec Boinet. *Traité de Pathologie générale* de Bouchard (sous presse).
Cet article contient l'histoire détaillée de l'évolution de la thérapeutique avec un exposé des doctrines thérapeutiques et une étude générale des diverses méthodes thérapeutiques.

243. Formulaire de thérapeutique et pharmacologie, avec Yvon, chez Doin.
Cet ouvrage est la continuation de l'ancien formulaire de Dujardin-Beaumetz et Yvon. Nous l'avons pris en 1896 à sa 5e édition, il est aujourd'hui parvenu à sa 15e. Il est traduit en italien et en espagnol.

244. *Dictionnaire de Médecine de Littré*, nouvelle édition, chez Baillière, sous presse.

245. Les fonctions du foie, avec Carnot, chez Naud.

Ce livre, après de courts préliminaires anatomiques, contient une étude détaillée des diverses fonctions du foie et se termine par des considérations générales sur les modifications que subissent ces fonctions à l'état pathologique.

246. Syphilis médullaire, avec Lion, in *Traité de Médecine*, Brouardel-Gilbert, 9° volume sous presse.

Cet article est résumé dans notre exposé de titres.

247. *Traité de Médecine et Thérapeutique*, avec M. Brouardel, chez Baillière.

Ce traité, commencé en 1890, sera achevé en 1902. Il comporte 10 volumes dont 8 ont paru; le 9° est sous presse.

La séméiologie y figure à côté de la pathologie. La thérapeutique y trouve une plus large place que dans les ouvrages similaires.

Nous avons apporté à cet ouvrage notre contribution, comme directeur et comme collaborateur.

Comme directeur, dans la mesure du possible, notre principal souci a été de nous assurer, pour la rédaction de chaque article, du concours de l'auteur le plus qualifié en la matière par ses travaux antérieurs.

Comme collaborateur, nous avons rédigé les articles *Colibacillose* (1er volume), *Maladies du foie* (5° volume), *Syphilis médullaire* (9° volume).

248. L'anurie pneumonique, avec Caussade. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 26 juillet.

ADDENDA

249. Deltoïdite aiguë suppurée par surmenage. *Arch. Gén. de Médecine*, 1884.

250. Sur une nouvelle forme de tuberculose cutanée, avec M. Brissaud. *Bull. de la Soc. des Hôpitaux*, 1887.

251. La tension artérielle dans la pneumonie, avec Castaigne. *Journal des Praticiens*, 9 décembre 1899, p. 769.

252. Essais de transmission de la lymphadénie, avec Cadiot et Roger. *Bull. Soc. Centr. de Médecine vétérinaire*, avril 1892.

253. Sérothérapie de la tuberculose, avec Cadiot et Roger. Pli cacheté. *Soc. Centr. de Médecine vétérinaire*, 11 avril 1895.

254. Supplément du Codex, chez Masson, 1895.

255. Epithélioma kystique du pancréas, *in* Hartmann. Congrès de Chirurgie, 1891, p. 618.

256. Cancer primitif du bassinet et de l'uretère, *in* Hartmann. *Bull. Soc. Anatomique*, 1886.

257. Le massage direct du foie, avec Lereboullet. *Gaz. Hebd.*, 26 septembre 1901.

258. Traitement opothérapique du diabète sucré, avec Lereboullet. *Gaz. Hebd.*, Octobre 1901.

46617. — Paris, Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus